

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年4月24日 (24.04.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/033002 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/69, A61P 1/18, 7/02, 9/08,
9/10, 9/12, 11/06, 13/12, 25/28, 37/00, 27/04, 43/00内 Osaka (JP). 浜野 進一 (HAMANO, Shin-ichi) [JP/JP];
〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井3丁目1番
1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内
Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10534

(22) 国際出願日: 2002年10月10日 (10.10.2002)

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京
都 中央区 日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビ
ル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-313402
2001年10月11日 (11.10.2001) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修
町2丁目1番5号 Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 御子柴 克彦 (MIKOSHIBA, Katsuhiko) [JP/JP];
〒181-0001 東京都 三鷹市 井の頭2丁目1番25号
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩崎 広英
(IWASAKI, Hirohide) [JP/JP]; 〒444-0865 愛知県 岡
崎市 明大寺町大仏3番1号 パレット-ティー2
206 Aichi (JP). 丸山 隆幸 (MARUYAMA, Takayuki)
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井3丁目
1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所

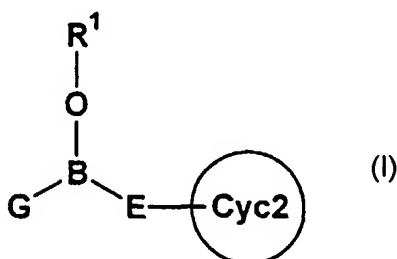
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INTRACELLULAR CALCIUM CONCENTRATION INCREASE INHIBITORS

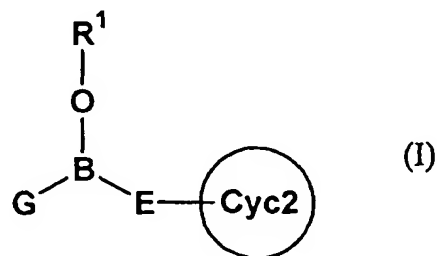
(54) 発明の名称: 細胞内カルシウム濃度上昇抑制剤

(57) Abstract: Intracellular calcium concentration increase inhibitors containing
as the active ingredient boron compounds represented by the following general
formula (I) (wherein each symbol is as defined in the description): (I) Because
of inhibiting an increase in the intracellular calcium concentration, the compounds
represented by the general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for
platelet aggregation, ischemic diseases in the heart or brain, immune deficiency,
allergic diseases, bronchial asthma, hypertension, cerebrovascular jerk, various re-
nal diseases, pancreatitis, Alzheimer's disease and so on.



(57) 要約:

一般式 (I) で示されるホウ素化合物 (式中の記号は明細書に記載の通り。) を有効成分として含有する、細胞内カルシウム濃度上昇抑制剤。



一般式 (I) で示される化合物は、細胞内カルシウム濃度の上昇を抑制するため、血小板凝集、心臓または脳における虚血性疾患、免疫不全症、アレルギー疾患、気管支喘息、高血圧、脳血管れん縮、種々の腎疾患、肺炎またはアルツハイマー病等の疾患の予防および／または治療剤として有用である。

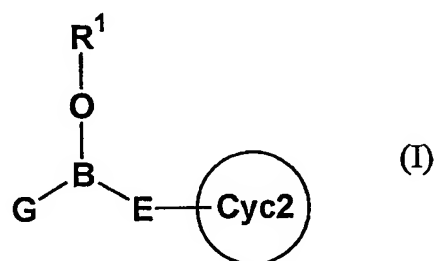
明 細 書

細胞内カルシウム濃度上昇抑制剤

5 技術分野

本発明は、細胞内カルシウム濃度上昇抑制剤に関する。

さらに詳しくは、(1) 一般式 (I)



で示されるホウ素化合物またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する

10 細胞内カルシウム濃度上昇抑制剤、および

(2) (1) (3-クロロ-4-メチルフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、

(2) (2-ジエチルアミノカルボニルフェニル) フェニルホウ酸、

(3) (4-クロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、

15 (4) (4-クロロフェニル) (4-(4-メトキシベンジルオキシメチル)フェニル) ホウ酸、

(5) (4-クロロフェニル) [4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-1-イルオキシメチル)フェニル] ホウ酸、

(6) (4-クロロフェニル) [4-(2-フェニルエトキシ)メチルフェニル] ホウ酸、

20

(7) (4-クロロフェニル) [4-(シクロヘキシルオキシメチル)フェニル] ホウ酸、

(8) (4-クロロフェニル) [4-(ブトキシメチル)フェニル] ホウ酸、

- (9) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) [4-(ベンジルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- (10) (4-クロロフェニル) (3-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
- 5 (11) (3, 5-ジクロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
- (12) (4-ブロモフェニル) (4-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
- (13) (4-クロロフェニル) [4-(2-(フェニルアミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- 10 (14) (4-クロロフェニル) [4-(2-(メトキシカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (15) (4-クロロフェニル) [4-(2-(2-メチル-4-ニトロフェニル) アミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- 15 (16) (4-クロロフェニル) [4-(2-(3, 5-ジ(メトキシカルボニル) フェニル) アミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (17) (4-クロロフェニル) [4-(2-(1-エトキシカルボニル-2-メチルプロピルカルバモイルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (18) ビス [2-(ヒドロキシフェニルボリル) ベンジル] エーテル、
- 20 (19) 1, 4-ビス (4-(ヒドロキシフェニルボリル) フェノキシ) ブタン、
- (20) ビス [4-(ヒドロキシフェニルボリル) ベンジル] エーテル、
- (21) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸、
- (22) ビス [4-(2-(メトキシカルボニル) ビニル) フェニル] ホウ酸、
- (23) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-シクロヘキシル
- 25 アミノエチル、
- (24) ビス (4-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (25) ジシクロペンチルホウ酸 2-アミノエチル、

- (26) ビス (4-クロロ-2-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
(27) ビス (4-ジメチルアミノスルホニルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
(28) ビス (2-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
5 (29) ビス (4-クロロ-3-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
(30) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
(31) ビス (3, 5-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
(32) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ピリジルメチル、
(33) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ジメチルアミノ
10 エチル、
(34) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-2-アミノエチル、
(35) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(フェニルアミノ) エチル、
15 (36) ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-4-グアニジノ-1-オキソブチル、
(37) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ベンジルアミノ) エチル、
(38) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (3-ベンジル-1,
20 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル、
(39) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-フェニル-2-アミノエチル、
(40) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ピペラジン-1-イル) エチル、
25 (41) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ブチルアミノ) エチル、
(42) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-

- (2-ピリジル) メチル、
- (43) ビス(4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-2-(メトキシカルボニル) エチル、
- (44) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-ベンジル-2-
- 5 (メチルアミノ) エチル、
- (45) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-アミノエチル、
- (46) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(4-クロロフェノキシメチル)-2-(メチルアミノ) エチル、
- 10 (47) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-(1-(エトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルアミノ) エチル、
- (48) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(メチルアミノメチル) ノニル、
- (49) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 3-フェニル-1-
- 15 (2-ピリジル) プロピル、
- (50) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 シス-3-フェニル-1-(2-ピリジル)-2-プロペニル、
- (51) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(5-メチルイミダゾール-4-イル)-1-フェニルメチル、
- 20 (52) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(2-イミダゾリル)-1-フェニルメチル、
- (53) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(2-ピリジル) エチル、
- (54) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(2-ピリジル)-2-プロペニル、
- 25 (55) ビス(3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-1-(2-ピリジル) エチル、

- (56) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-(2-アミノフェニル) メチル、
- (57) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1S, 2R) -1, 2-ジフェニル-2-アミノエチル、
- 5 (58) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1R, 2S) -1, 2-ジフェニル-2-アミノエチル、
- (59) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-(ピラジン-2-イル) メチル、
- (60) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(ジメチルアミノメチル) -2-ジメチルアミノエチル、
- 10 (61) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(ピラゾール-3-イル) -1-フェニルメチル、
- (62) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(4-トリフルオロメチルフェニル) -1-(2-ピリジル) メチル、
- 15 (63) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(4-アセチルアミノ) フェニル-1-(2-ピリジル) メチル、
- (64) ビス (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (65) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(3-クロロピ
- 20 リジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (66) ビス (3, 5-ジ (トリフルオロメチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (67) ビス (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (68) ビス (2, 3, 4-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 25 (69) ビス (3-クロロ-4-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (70) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(4-ニトロピ

- リジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (71) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(4-ブロモピ
リジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (72) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 5, 6, 7, 8-テ
5 トラヒドロキノリン-8-イル、
- (73) (4-クロロフェニル) (4-クロロ-2-メトキシフェニル) ホウ酸
2-アミノエチル、
- (74) (4-クロロフェニル) (1-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (75) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) ホウ酸 2
10 -アミノエチル、
- (76) (4-クロロフェニル) (3-クロロ-4-フェノキシメチルフェニル)
ホウ酸 2-アミノエチル、
- (77) (4-クロロフェニル) (ベンゾチアゾール-2-イル) ホウ酸 2-
アミノエチル、
- 15 (78) (4-クロロフェニル) (4-メチルナフチル-1-イル) ホウ酸 2
-アミノエチル、
- (79) (3-フェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (80) (3, 3-ジフェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (81) (2-フェノキシフェニル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- 20 (82) (4-ビニルフェニル) (3, 4-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-ア
ミノエチル、
- (83) (4-ブロモフェニル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエ
チル、
- (84) (4-クロロフェニル) (4-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル)
25 ホウ酸 2-アミノエチル、
- (85) (4-クロロフェニル) (4-ヨードフェニル) ホウ酸 2-アミノエ
チル、

- (86) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-2-イル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (87) (3-ピリジル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (88) (3-ピリジル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 5 (89) ビス [2- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] エーテル、
- (90) ビス [4- ((2-アミノエトキシ) フェニルボリル) ベンジル] エーテル、
- (91) [4- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] [2- [4- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] フェニル] エチル] エーテル、
- 10 (92) [2- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] [2- [4- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] フェニル] エチル] エーテル、
- (93) 10H-フェノキサボリン-10-オール、および
- (94) 1, 3-ビス (4-クロロフェニル) -1, 3-ジヒドロ-2, 1-ベンゾキサボロールから選ばれる新規なホウ素化合物またはそれらの非毒性塩
- 15 に関する。

背景技術

細胞は、神経伝達物質やホルモン、成長因子などの様々な外来刺激に
20 して多彩な生理機能を示す。その際、カルシウムイオンは細胞内情報伝達のメッセンジャーとして重要な役割を果たしている。カルシウムの主な供給源は、細胞内カルシウムストアおよび細胞外液である。細胞内カルシウムストアからのカルシウムの放出には、セカンドメッセンジャーであるイノシトール-1, 4, 5-三リン酸 (IP_3) 受容体を介したものと、 IP_3 には非感
25 受性であるが、細胞内のカルシウム濃度の上昇によりカルシウムを放出するリアノジン受容体を介したものがある。

IP_3 は細胞内のセカンドメッセンジャーとして、細胞内のカルシウムイオ

ンプールからのカルシウムイオンの遊離を誘導する IP_3 誘発カルシウム放出 (IP_3 -induced Ca release ; $IICR$) を行なう。 IP_3 受容体は、 IP_3 との結合で活性化される細胞内カルシウムイオン放出チャネルである。 IP_3 受容体は遺伝子ファミリーを形成し、機能、組織・細胞特異的発現や細胞内局在
5 においても多様性に富んでおり、生体機能に欠かせない重要な働きを担っている。

IP_3 は、G 蛋白質と共役した種々の受容体を活性化する経路、またはチロシンキナーゼ活性と共役した種々の受容体を活性化する経路で產生することが知られている。前記経路にて活性化されたホスホリパーゼ C は、ホスファ
10 チジルイノシトール 4, 5 -二リン酸 (PIP_2) を IP_3 とジアシルグリセロール (DG) の 2 つのセカンドメッセンジャーに分解する。 IP_3 は、細胞内カルシウムストアに存在する IP_3 受容体に結合して、カルシウムを放出させる。一方、DG はこのカルシウムと共にプロテインキナーゼ C を活性化して、種々の生理機能の制御にあたる。

15 細胞外液からのカルシウムイオンの流入には、様々なチャネルが関与していることが知られている。大別すると、細胞膜の電位に応じて作動する電位依存性チャネルと、電位とは無関係に作動するチャネルに分類される。後者に属するチャネルとしては、カルシウム透過性の神経伝達物質受容体 (例えば、NMDA 受容体) が知られている。また最近、注目されるようになった
20 のは G 蛋白質共役型受容体やチロシンキナーゼ型受容体の活性化により作動するカルシウム透過性チャネル、および受容体活性化カルシウムチャネル (receptor activated calcium channel ; $RACC$) である。 $RACC$ としては、容量性カルシウム流入 (capacitative calcium entry ; CCE) チャネル、セカンドメッセンジャー応答チャネル、G 蛋白質応答チャネル等が挙げられる。

25 CCE チャネルは、細胞内カルシウムストアからのカルシウムイオンの放出およびその枯渇により活性化し、細胞外からのカルシウムイオンを流入さ

せ、細胞内カルシウムストアにカルシウムイオンを再充填させる機能を持つ。
このことより、CCEチャネルはストア応答性カルシウム流入チャネル (store
operated channels ; SOC s) とも言われる。

このチャネルの存在は、主として免疫細胞、血管内皮細胞、血小板などの
5 非興奮性の細胞において電気生理学的に明らかにされており、非興奮性細胞
における主要なカルシウム流入経路であることは知られている。しかし、そ
の分子的な実体は明らかにされていない。さらに、細胞内カルシウムストア
の枯渇の認識や活性化の機序も不明である。

しかし、容量性カルシウム流入、および先述の IP_3 が関与しておこる細胞
10 内カルシウムストアからのカルシウム放出は、細胞の機能発現において重要
な役割を果たしていることが、以下に挙げる実験等において確認されている。
すなわち、

(1) 血小板をトロンボキサン A_2 やトロンビン等で刺激すると、 IP_3 を介
して凝集が起こり、血栓が形成され、心臓や脳における虚血性疾患につなが
15 る。その際、 IP_3 誘発のカルシウム放出 (IICR) に引き続いて起こる、
容量性カルシウム流入も血小板凝集には必須であることが知られている
[Biochimica et Biophysica Acta, 1082, 219-238 (1991) ; Platelets, 11(4), 215-
21(2000)] 。

(2) Tリンパ球の中のサブセット1のヘルパーT細胞 (Th 1) は、抗原
20 提示細胞による活性化に伴って、インターロイキン2 (IL-2) およびイ
ンターフェロン γ 等のサイトカインを産生、分泌して、IL-2受容体を発
現する。この際IL-2遺伝子の転写開始には転写促進因子であるNF- κ B
Tが活性型となり、核へ移行することが必要である。このNF- κ Bが活性
化するために容量性カルシウム流入による細胞内カルシウム濃度の上昇が必
25 須であることが知られている [J. Cell Biol., 131(3), 655-67(1995)] 。

(3) ロイコトリエン D_4 (LT D_4) やアンジオテンシン II 等の刺激によっ

て IP_3 が産生され、カルシウムが放出されることによって、気管支平滑筋や血管平滑筋は収縮し、喘息、高血圧または脳血管れん縮等を引き起こす。その際、容量性カルシウム流入も必須であることが知られている [J. Pharm. Exp. Ther., 244, 508-515 (1987); 蛋白質核酸酵素, 36, 885-895 (1991); J. Membr. Biol., 155(1), 61-73(1997)]。

(4) 膵外分泌細胞において、コレシストキニンやアセチルコリン等の刺激によって IP_3 を介して細胞内カルシウム濃度が上昇し、プロテアーゼの異常分泌が起こり、膵炎を引き起こされる。その際、容量性カルシウム流入も必須であることが知られている [Pharmacology & Toxicology, 68, 83-87 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97(24), 13126-13131(2000)]。

(5) 好中球より産生されるロイコトリエン B_4 (LTB_4) は、 IP_3 を介して細胞内カルシウム濃度を上昇させ、炎症部位への好中球遊走をおこし、炎症を進展させる [ANN. NY. ACAD. Sci., 524, 187-195 (1988)]。心筋梗塞においても LTB_4 産生がその壊死層拡大に関与している [J. Pharm. Exp. Ther., 228, 510-522 (1983)]。

(6) 腎において、アンジオテンシン II やブラジキニン等の刺激で IP_3 産生と共にメサンギウム細胞が増殖し、糸球体腎炎が引き起こされる。また、その他多くの腎疾患に、 IP_3 は影響している [代謝, 27, 413-425 (1990)]。

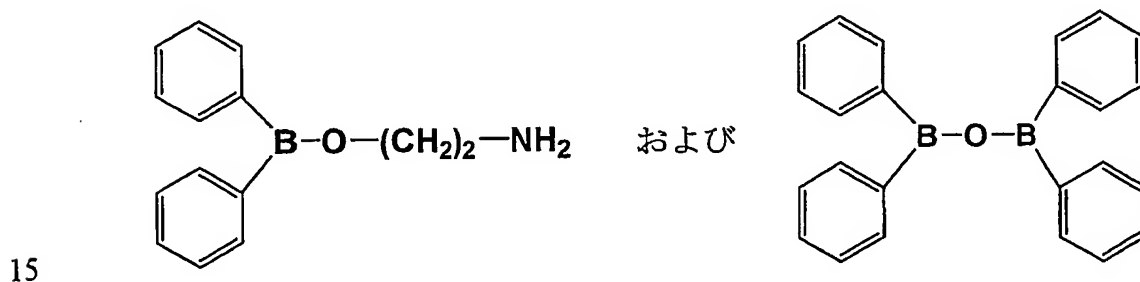
また、上記のような非興奮性細胞だけでなく、近年は神経細胞においても容量性カルシウム流入は重要な機能を担っている可能性が明らかになってきた。例えば、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として知られているプレセニリンは、アミロイド前駆タンパク質を切断する γ -セクレターゼとしての働きを有することが知られている。家族性アルツハイマー病の患者において発見された点突然変異を導入したプレセニリンを培養細胞に発現させると、容量性カルシウム流入が異常になることが明らかにされた [Neuron, 27(3), 561-72(2000)]。また、プレセニリンの遺伝子を破壊したマウス由来の初代培

養細胞を用いた実験においても、容量性カルシウム流入が異常になることが明らかにされた [J. Cell Biol., 149(4), 793-8(2000)]。

以上のように、内因性カルシウムおよび容量性カルシウム流入は種々の疾患と非常に深い関連を有する。

5 従って、内因性カルシウム放出抑制剤または容量性カルシウム流入抑制剤は、細胞内のカルシウム濃度の上昇を抑制する作用を有するため、血小板凝集、心臓または脳における虚血性疾患、免疫不全症、アレルギー疾患、気管支喘息、高血圧、脳血管れん縮、種々の腎疾患、膵炎またはアルツハイマー病等の疾患の予防および／または治療剤として有用であると考えられる。

10 日本国特許第 2987727 号明細書には内因性カルシウムストアにおける I I C R およびカルシウム誘発カルシウム放出 (C I C R) 機構によるカルシウム放出の抑制作用を有する、(2-アミノエトキシ) ジフェニルボランおよびテトラフェニルジボロキサン (テトラフェニルジボロキシド) が開示されている。



また、(2-アミノエトキシ) ジフェニルボランが、I P₃ 受容体阻害作用を介して、S O C s 阻害作用を有する旨の記載がある [Science, 287, 1647-1651(2000)]。

さらに、WO02/38140 号明細書には、ビス-1-オキサキノリジン、ゼストスポンジンC、ゼストスポンジンA、アラグスポンジンB等が、I P₃ 受容体

20

体を介したカルシウムチャネル阻害剤として有用である旨の記載がある。

しかしながら、I P₃ 受容体活性化または容量性カルシウム流入により異常

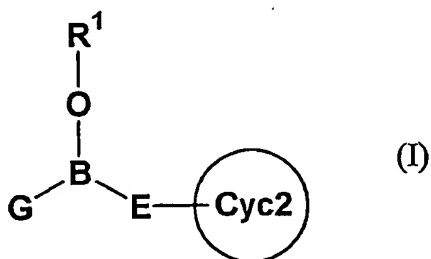
に高まった細胞内のカルシウム濃度を下げることによって、種々疾患を予防および／または治療する医薬品は未だ見出されていない。

発明の開示

- 5 本発明者らは、内因性カルシウムの放出を抑制する化合物および／または容量性カルシウム流入を抑制する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、一般式（I）で示されるホウ素化合物が目的を達することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 10 (1) 一般式（I）



- (式中、 R^1 は(1)水素原子、
 (2) $-(CH_2)_n-NR^2R^3$ (基中、 n は1～3の整数を表わし、
 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル、C5～6
 15 の単環炭素環、C5～6の単環炭素環が置換したC1～4アルキル、または
 5～6員の単環複素環を表わし、
 $-(CH_2)_n$ 中の炭素原子は、1～2個の R^4 で置換されていてもよく、さ
 らに該炭素環および複素環は1～2個の R^7 で置換されていてもよく、
 R^4 は(a) C1～8アルキル、(b)カルボキシル、(c) C1～4アルコキシカル
 20 ボニル、(d)ケト、(e) C5～6の単環炭素環、(f)グアニジノ(C1～2)ア
 ルキル、(g) C5～6の単環炭素環で置換されているC1～6アルキル、(h)
 4-クロロフェノキシで置換されているC1～2アルキル、または(i)ジ(C
 1～4アルキル)アミノで置換されているC1～4アルキルを表わす。)、

- (3) C 5 ~ 6 の単環炭素環で置換されている C 1 ~ 6 アルキルあるいは C 2 ~ 6 アルケニルを表わし、該炭素環は 1 ~ 5 個の R⁷ で置換されていてもよく、さらに該 C 1 ~ 6 アルキルあるいは C 2 ~ 6 アルケニルは 1 ~ 2 個の R¹⁰ で置換されていてもよく、
- 5 (4) 5 ~ 6 員の単環複素環で置換されている C 1 ~ 6 アルキルあるいは C 2 ~ 6 アルケニルを表わし、該複素環は 1 ~ 5 個の R⁷ で置換されていてもよく、さらに該 C 1 ~ 6 アルキルあるいは C 2 ~ 6 アルケニルは 1 ~ 2 個の R¹⁰ で置換されていてもよく、
- R¹⁰ は C 1 ~ 4 アルキルまたは C 2 ~ 4 アルケニルを表わし、
- 10 (5) -CHR⁵R⁶ (基中、R⁵ および R⁶ はそれぞれ独立して、
- (i) C 5 ~ 6 の単環炭素環、
- (ii) 5 ~ 6 員の単環複素環、
- (iii) C 5 ~ 6 の単環炭素環で置換されている C 1 ~ 6 アルキルあるいは C 2 ~ 6 アルケニル、または
- 15 (iv) 5 ~ 6 員の単環複素環で置換されている C 1 ~ 6 アルキルあるいは C 2 ~ 6 アルケニルを表わし、
- さらに該炭素環および複素環は 1 ~ 5 個の R⁷ で置換されていてもよい。)、
- または
- (6) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルを表わし、
- 20 R⁷ は (a) C 1 ~ 4 アルキル、(b) C 1 ~ 4 アルコキシ、(c) ハロゲン原子、(d) -CF₃、(e) ニトロ、(f) C 5 ~ 6 の単環炭素環、(g) C 5 ~ 6 の単環炭素環が置換した C 1 ~ 4 アルキル、(h) アミノ、(i) -NHCO (C 1 ~ 4 アルキル)、または (j) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニルを表わし、
- G は Cy c 1 または ヒドロキシを表わし、
- 25 Cy c 1 は、C 5 ~ 10 の単環あるいは二環の炭素環、または 5 ~ 10 員の単環あるいは二環の複素環を表わし、該炭素環および複素環は 1 ~ 5 個の R⁸ で置換されていてもよく、

Cyc 2は、C 5～1 0の単環あるいは二環の炭素環、または5～1 0員の単環あるいは二環の複素環を表わし、該炭素環および複素環は1～5個のR⁹で置換されていてもよく、

R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、

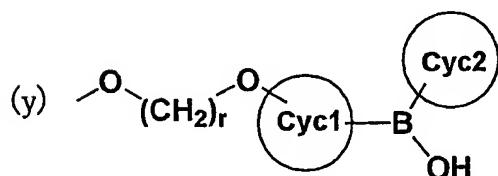
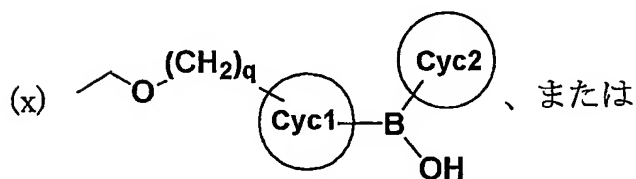
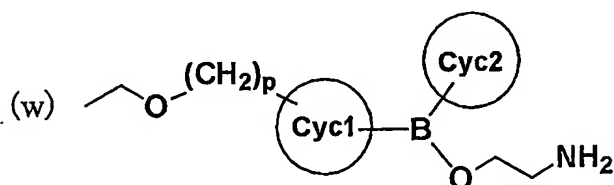
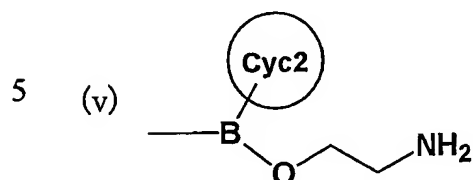
- 5 (a) C 1～4アルキル、
- (b) C 2～4アルケニル、
- (c) C 1～4アルコキシ、
- (d) ハロゲン原子、
- (e) -CF₃、
- 10 (f) C 1～4アルキルチオ、
- (g) アミノ、
- (h) (C 1～4アルキル) アミノ、
- (i) ジ(C 1～4アルキル) アミノ、
- (j) ホルミル、
- 15 (k) フェニル、
- (l) フェノキシ、
- (m) ヒドロキシ(C 1～2) アルキル、
- (n) (C 5～1 0の単環あるいは二環の炭素環) -O-(C 1～2) アルキル、
- (o) C 1～4アルコキシカルボニルビニル、
- 20 (p) -O-(C 1～2アルキレン) -フェニル (該フェニルは1～3個のC 1～4アルコキシで置換されてもよい。)、-O-CONH-フェニル (該フェニルは1～3個のC 1～4アルキル、ニトロまたはC 1～4アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。)、あるいは-O-CONH-(C 1～4) アルキル (該アルキルは1～3個のC 1～4アルキル、カルボキシルまたはC 1～4アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。) から選ばれる基によって置換されているC 1～2アルキル、
- 25 (q) フェニルチオ、

(r) $-\text{CON}(\text{C}1\sim4\text{アルキル})_2$ 、

(s) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}1\sim4\text{アルキル})_2$ 、

(t) $\text{C}1\sim4\text{アルコキシ}(\text{C}1\sim2)\text{アルキル}$ 、

(u) $\text{C}1\sim4\text{アルコシカルボニルオキシ}(\text{C}1\sim2)\text{アルキル}$ 、



を表わし、

- 10 R^8 及び R^9 中の炭素環、フェニル、 $\text{cyc}1$ および $\text{cyc}2$ は $1\sim2$ 個の R^7 で置換されていてもよく、また R^8 と R^9 は一緒になって $-\text{O}-$ を表わしてもよく、さらに R^9 と R^{10} は一緒になって単結合を表わしてもよく、

p は $1\sim4$ の整数を表わし、

q は $1\sim4$ の整数を表わし、

- 15 r は $1\sim4$ の整数を表わし、

E は単結合または $\text{C}5\sim6$ の単環炭素環で置換されているかあるいは無置換

のC 1～4アルキレンを表わす。

ただし、(2-アミノエトキシ)ジフェニルボランを除く。)で示されるホウ素化合物またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する細胞内カルシウム濃度上昇抑制剤、および

- 5 (2) (1) (3-クロロ-4-メチルフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
(2) (2-ジエチルアミノカルボニルフェニル) フェニルホウ酸、
(3) (4-クロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
(4) (4-クロロフェニル) (4-(4-メトキシベンジルオキシメチル)
- 10 フェニル) ホウ酸、
(5) (4-クロロフェニル) [4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-1-イルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
(6) (4-クロロフェニル) [4-(2-フェニルエトキシ) メチルフェニル] ホウ酸、
- 15 (7) (4-クロロフェニル) [4-(シクロヘキシルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
(8) (4-クロロフェニル) [4-(ブトキシメチル) フェニル] ホウ酸、
(9) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) [4-(ベンジルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- 20 (10) (4-クロロフェニル) (3-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
(11) (3, 5-ジクロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
(12) (4-ブロモフェニル) (4-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
- 25 (13) (4-クロロフェニル) [4-(2-(フェニルアミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、

- (14) (4-クロロフェニル) [4-(2-(メトキシカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (15) (4-クロロフェニル) [4-(2-((2-メチル-4-ニトロフェニル) アミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- 5 (16) (4-クロロフェニル) [4-(2-((3, 5-ジ(メトキシカルボニル) フェニル) アミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (17) (4-クロロフェニル) [4-(2-(1-エトキシカルボニル-2-メチルプロピルカルバモイルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (18) ビス [2-(ヒドロキシフェニルボリル) ベンジル] エーテル、
- 10 (19) 1, 4-ビス (4-(ヒドロキシフェニルボリル) フェノキシ) ブタン、
- (20) ビス [4-(ヒドロキシフェニルボリル) ベンジル] エーテル、
- (21) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸、
- (22) ビス [4-(2-(メトキシカルボニル) ビニル) フェニル] ホウ酸、
- (23) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-シクロヘキシル
- 15 アミノエチル、
- (24) ビス (4-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (25) ジシクロペンチルホウ酸 2-アミノエチル、
- (26) ビス (4-クロロ-2-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (27) ビス (4-ジメチルアミノスルホニルフェニル) ホウ酸 2-アミノエ
- 20 チル、
- (28) ビス (2-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (29) ビス (4-クロロ-3-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (30) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (31) ビス (3, 5-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 25 (32) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ピリジルメチル、
- (33) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ジメチルアミノエチル、

- (34) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-2-アミノエチル、
- (35) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(フェニルアミノ) エチル、
- 5 (36) ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-4-グアニジノ-1-オキソブチル、
- (37) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ベンジルアミノ) エチル、
- (38) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (3-ベンジル-1, 10 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル、
- (39) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-フェニル-2-アミノエチル、
- (40) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ピペラジン-1-イル) エチル、
- 15 (41) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ブチルアミノ) エチル、
- (42) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-(2-ピリジル) メチル、
- (43) ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-2-(メトキシカルボニル) エチル、
- 20 (44) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-ベンジル-2-(メチルアミノ) エチル、
- (45) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-アミノエチル、
- 25 (46) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(4-クロロフェノキシメチル) -2-(メチルアミノ) エチル、
- (47) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-

- (1 - (エトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルアミノ) エチル、
- (48) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (メチルアミノ
メチル) ノニル、
- (49) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 3-フェニル-1 -
- 5 (2-ピリジル) プロピル、
- (50) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 シス-3-フェニル
-1 - (2-ピリジル) -2-プロペニル、
- (51) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (5-メチルイ
ミダゾール-4-イル) -1-フェニルメチル、
- 10 (52) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (2-イミダゾ
リル) -1-フェニルメチル、
- (53) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (2-ピリジル)
エチル、
- (54) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (2-ピリジル)
- 15 -2-プロペニル、
- (55) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-1 - (2
-ピリジル) エチル、
- (56) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1 -
(2-アミノフェニル) メチル、
- 20 (57) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1 S, 2 R) -1,
2-ジフェニル-2-アミノエチル、
- (58) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1 R, 2 S) -1,
2-ジフェニル-2-アミノエチル、
- (59) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1 -
- 25 (ピラジン-2-イル) メチル、
- (60) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (ジメチルアミ
ノメチル) -2-ジメチルアミノエチル、

- (61) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (ピラゾール-3-イル) -1-フェニルメチル、
- (62) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1- (2-ピリジル) メチル、
- 5 (63) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-アセチルアミノ) フェニル-1- (2-ピリジル) メチル、
- (64) ビス (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (65) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (3-クロロピ
- 10 リジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (66) ビス (3, 5-ジ (トリフルオロメチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (67) ビス (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (68) ビス (2, 3, 4-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 15 (69) ビス (3-クロロ-4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (70) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-ニトロピリジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (71) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-ブromoピ
- 20 リジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (72) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル、
- (73) (4-クロロフェニル) (4-クロロ-2-メトキシフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 25 (74) (4-クロロフェニル) (1-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (75) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) ホウ酸 2-アミノエチル、

- (76) (4-クロロフェニル) (3-クロロ-4-フェノキシメチルフェニル)
ホウ酸 2-アミノエチル、
- (77) (4-クロロフェニル) (ベンゾチアゾール-2-イル) ホウ酸 2-
アミノエチル、
- 5 (78) (4-クロロフェニル) (4-メチルナフチル-1-イル) ホウ酸 2-
アミノエチル、
- (79) (3-フェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (80) (3, 3-ジフェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (81) (2-フェノキシフェニル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- 10 (82) (4-ビニルフェニル) (3, 4-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-ア-
ミノエチル、
- (83) (4-ブロモフェニル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエ-
チル、
- (84) (4-クロロフェニル) (4-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル)
15 ホウ酸 2-アミノエチル、
- (85) (4-クロロフェニル) (4-ヨードフェニル) ホウ酸 2-アミノエ-
チル、
- (86) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-2-イル) ホウ酸 2-
アミノエチル、
- 20 (87) (3-ピリジル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (88) (3-ピリジル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (89) ビス[2-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] エー-
テル、
- (90) ビス[4-((2-アミノエトキシ) フェニルボリル) ベンジル] エー-
25 テル、
- (91) [4-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] [2-[4-
-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] フェニル] エチル] エーテル、

- (92) [2-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]ベンジル][2-[4-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]フェニル]エチル]エーテル、
 (93) 10H-フェノキサボリン-10-オール、および
 (94) 1,3-ビス(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2,1-ベンゾキサボロールから選ばれる新規なホウ素化合物またはそれらの非毒性塩に関する。

- 本明細書中で用いる細胞内カルシウム濃度上昇抑制とは、細胞内カルシウム濃度の異常な上昇の抑制を意味する。その作用機序としては、内因性カルシウム放出および／または容量性カルシウム流入の抑制であり、詳しくは、
 10 内因性カルシウム放出抑制、容量性カルシウム流入抑制、または内因性カルシウム放出と容量性カルシウム流入の両方を抑制を意味する。

内因性カルシウム放出抑制剤としては、 IP_3 受容体拮抗剤が好ましい。

本明細書中で用いるC1～2アルキルとは、メチル、エチルを意味する。

- 本明細書中で用いる(C1～2)アルキルとは、メチル、エチルを意味する。
 15 る。

本明細書中で用いるC1～4アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC1～6アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびこれらの異性体を意味する。

- 本明細書中で用いるC1～8アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびこれらの異性体を意味する。
 20

本明細書中で用いるC1～4アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびこれらの異性体を意味する。

- 本明細書中で用いるC1～4アルキルチオとは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオおよびこれらの異性体を意味する。
 25

本明細書中で用いるC2～4アルケニルとは、エテニル、プロペニル、ブ

テニルおよびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 2～6 アルケニルとは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルおよびこれらの異性体を意味する。

5 本明細書中で用いるC 1～2 アルキレンとは、メチレン、エチレンを意味する。

本明細書中で用いるC 1～4 アルキレンとは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンおよびこれらの異性体を意味する。

10 本明細書中で用いるC 1～6 アルキレンとは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンおよびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 2～6 アルケニレンとは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレンおよびこれらの異性体を意味する。

15 本明細書中で用いるハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

本明細書中で用いるC 5～6 の単環炭素環とは、C 5～6 の単環炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものであり、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼンが挙げられる。

20 本明細書中で用いるC 5～6 の単環炭素環が置換したC 1～4 アルキルとは、C 5～6 の単環炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが置換したC 1～4 アルキルであり、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼンが置換したが置換したC 1～4 アルキルである。

25 本明細書中で用いる5～6 員の単環複素環とは、1～4 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または1 個の硫黄原子を含んでいる5～6 員の単環炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものであり、例えば、

ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チイン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、
5 ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジンが挙げられる。

本明細書中で用いるC 5～10の単環あるいは二環の炭素環とは、C 5～10の単環もしくは二環式炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が
10 飽和したものであり、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、イン
15 デン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる5～10員の単環あるいは二環の複素環とは、1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含んでいる
5～10員の単環あるいは二環の炭素環アリール、またはその一部もしくは
20 全部が飽和したものであり、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チイン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、イン
25 ダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベン

ゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリンが挙げられる。

本発明に用いられる具体的な化合物としては、

- 5 (1) (3-クロロ-4-メチルフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
- (2) (2-ジエチルアミノカルボニルフェニル) フェニルホウ酸、
- (3) (4-クロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
- (4) (4-クロロフェニル) (4-(4-メトキシベンジルオキシメチル)
- 10 フェニル) ホウ酸、
- (5) (4-クロロフェニル) [4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-1-イルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- (6) (4-クロロフェニル) [4-(2-フェニルエトキシ) メチルフェニル] ホウ酸、
- 15 (7) (4-クロロフェニル) [4-(シクロヘキシルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- (8) (4-クロロフェニル) [4-(ブトキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- (9) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) [4-(ベンジルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- 20 (10) (4-クロロフェニル) (3-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
- (11) (3, 5-ジクロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
- (12) (4-ブロモフェニル) (4-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
- 25 (13) (4-クロロフェニル) [4-(2-(フェニルアミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、

- (14) (4-クロロフェニル) [4-(2-(メトキシカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (15) (4-クロロフェニル) [4-(2-(2-メチル-4-ニトロフェニル) アミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- 5 (16) (4-クロロフェニル) [4-(2-(3, 5-ジ(メトキシカルボニル) フェニル) アミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (17) (4-クロロフェニル) [4-(2-(1-エトキシカルボニル-2-メチルプロピルカルバモイルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (18) ビス [2-(ヒドロキシフェニルボリル) ベンジル] エーテル、
- 10 (19) 1, 4-ビス (4-(ヒドロキシフェニルボリル) フェノキシ) ブタン、
- (20) ビス [4-(ヒドロキシフェニルボリル) ベンジル] エーテル、
- (21) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸、
- (22) ビス [4-(2-(メトキシカルボニル) ビニル) フェニル] ホウ酸、
- (23) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-シクロヘキシル
- 15 アミノエチル、
- (24) ビス (4-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (25) ジシクロペンチルホウ酸 2-アミノエチル、
- (26) ビス (4-クロロ-2-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (27) ビス (4-ジメチルアミノスルホニルフェニル) ホウ酸 2-アミノエ
- 20 チル、
- (28) ビス (2-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (29) ビス (4-クロロ-3-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (30) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (31) ビス (3, 5-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 25 (32) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ピリジルメチル、
- (33) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ジメチルアミノエチル、

- (34) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-2-アミノエチル、
- (35) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(フェニルアミノ) エチル、
- 5 (36) ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-4-グアニジノ-1-オキソブチル、
- (37) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ベンジルアミノ) エチル、
- (38) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (3-ベンジル-1, 10 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル、
- (39) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-フェニル-2-アミノエチル、
- (40) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ピペラジン-1-イル) エチル、
- 15 (41) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ブチルアミノ) エチル、
- (42) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-(2-ピリジル) メチル、
- (43) ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-2-(メトキシカルボニル) エチル、
- 20 (44) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-ベンジル-2-(メチルアミノ) エチル、
- (45) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-アミノエチル、
- 25 (46) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(4-クロロフェノキシメチル) -2-(メチルアミノ) エチル、
- (47) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-

- (1 - (エトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルアミノ) エチル、
- (48) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (メチルアミノ
メチル) ノニル、
- (49) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 3-フェニル-1 -
- 5 (2-ピリジル) プロピル、
- (50) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 シス-3-フェニル
-1 - (2-ピリジル) -2-プロペニル、
- (51) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (5-メチルイ
ミダゾール-4-イル) -1-フェニルメチル、
- 10 (52) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (2-イミダゾ
リル) -1-フェニルメチル、
- (53) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (2-ピリジル)
エチル、
- (54) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (2-ピリジル)
- 15 -2-プロペニル、
- (55) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-1 - (2
-ピリジル) エチル、
- (56) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1 -
(2-アミノフェニル) メチル、
- 20 (57) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1 S, 2 R) -1,
2-ジフェニル-2-アミノエチル、
- (58) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1 R, 2 S) -1,
2-ジフェニル-2-アミノエチル、
- (59) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1 -
- 25 (ピラジン-2-イル) メチル、
- (60) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (ジメチルアミ
ノメチル) -2-ジメチルアミノエチル、

- (61) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (ピラゾール-3-イル) -1-フェニルメチル、
- (62) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1- (2-ピリジル) メチル、
- 5 (63) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-アセチルアミノ) フェニル-1- (2-ピリジル) メチル、
- (64) ビス (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (65) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (3-クロロピリジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- 10 (66) ビス (3, 5-ジ (トリフルオロメチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (67) ビス (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (68) ビス (2, 3, 4-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 15 (69) ビス (3-クロロ-4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (70) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-ニトロピリジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (71) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-ブロモピリジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- 20 (72) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル、
- (73) (4-クロロフェニル) (4-クロロ-2-メトキシフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 25 (74) (4-クロロフェニル) (1-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (75) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) ホウ酸 2-アミノエチル、

- (76) (4-クロロフェニル) (3-クロロ-4-フェノキシメチルフェニル)
ホウ酸 2-アミノエチル、
- (77) (4-クロロフェニル) (ベンゾチアゾール-2-イル) ホウ酸 2-
アミノエチル、
- 5 (78) (4-クロロフェニル) (4-メチルナフチル-1-イル) ホウ酸 2-
アミノエチル、
- (79) (3-フェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (80) (3, 3-ジフェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (81) (2-フェノキシフェニル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- 10 (82) (4-ビニルフェニル) (3, 4-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-ア-
ミノエチル、
- (83) (4-ブロモフェニル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエ-
チル、
- (84) (4-クロロフェニル) (4-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル)
15 ホウ酸 2-アミノエチル、
- (85) (4-クロロフェニル) (4-ヨードフェニル) ホウ酸 2-アミノエ-
チル、
- (86) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-2-イル) ホウ酸 2-
アミノエチル、
- 20 (87) (3-ピリジル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (88) (3-ピリジル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (89) ビス[2-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] エー-
テル、
- (90) ビス[4-((2-アミノエトキシ) フェニルボリル) ベンジル] エー-
25 テル、
- (91) [4-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] [2-[4-
-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] フェニル] エチル] エーテル、

- (92) [2-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]ベンジル][2-[4-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]フェニル]エチル]エーテル、
- (93) 10H-フェノキサボリン-10-オール、
- (94) 1,3-ビス(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2,1-ベンゾキサボロール、
- (95) ビスフェニルホウ酸 2,2-ジメチル-2-アミノエチル、
- (96) ビスフェニルホウ酸 2-ピリジルメチル、
- (97) ビス(2-メチルフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (98) ビス(4-クロロフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (99) (2-メトキシフェニル)ボロン酸、
- (100) (4-トリフルオロメチルフェニル)ボロン酸、
- (101) (2-フェニルチオフェニル)ボロン酸、
- (102) ビス(1-ナフチル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (103) ビス(4-フルオロフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (104) ビス(3-メチルフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (105) ビス(1,1'-ビフェニル-4-イル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (106) ビス(3-クロロフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (107) ビス(4-メチルチオフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (108) ビス(3-トリフルオロメチルフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (109) (4-クロロフェニル)フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (110) ビス(3,4-ジクロロフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (111) p-フェニレンビス(フェニルホウ酸) ビス(2-アミノエチル)、
- (112) テトラフェニルジボロキシド、
- またはそれらの非毒性塩が挙げられる。
- より好ましい化合物としては、
- (1) (3-クロロ-4-メチルフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル)ホウ酸、

- (2) (2-ジエチルアミノカルボニルフェニル) フェニルホウ酸、
- (3) (4-クロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
- (4) (4-クロロフェニル) (4-(4-メトキシベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
- 5 (5) (4-クロロフェニル) [4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-1-イルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- (6) (4-クロロフェニル) [4-(2-フェニルエトキシ) メチルフェニル] ホウ酸、
- (7) (4-クロロフェニル) [4-(シクロヘキシルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- 10 (8) (4-クロロフェニル) [4-(ブトキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- (9) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) [4-(ベンジルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- (10) (4-クロロフェニル) (3-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
- 15 (11) (3, 5-ジクロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
- (12) (4-ブロモフェニル) (4-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
- 20 (13) (4-クロロフェニル) [4-(2-(フェニルアミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (14) (4-クロロフェニル) [4-(2-(メトキシカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (15) (4-クロロフェニル) [4-(2-(2-メチル-4-ニトロフェニル) アミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- 25 (16) (4-クロロフェニル) [4-(2-(3, 5-ジ(メトキシカルボニル) フェニル) アミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、

- (17) (4-クロロフェニル) [4-(2-(1-エトキシカルボニル-2-メチルプロピルカルバモイルオキシ)エチル)フェニル] ホウ酸、
- (18) ビス [2-(ヒドロキシフェニルボリル)ベンジル] エーテル、
- (19) 1, 4-ビス (4-(ヒドロキシフェニルボリル)フェノキシ) ブタン、
- 5 (20) ビス [4-(ヒドロキシフェニルボリル)ベンジル] エーテル、
- (21) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸、
- (22) ビス [4-(2-(メトキシカルボニル)ビニル)フェニル] ホウ酸、
- (23) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-シクロヘキシルアミノエチル、
- 10 (24) ビス (4-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (25) ジシクロペンチルホウ酸 2-アミノエチル、
- (26) ビス (4-クロロ-2-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (27) ビス (4-ジメチルアミノスルホニルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 15 (28) ビス (2-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (29) ビス (4-クロロ-3-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (30) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (31) ビス (3, 5-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (32) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ピリジルメチル、
- 20 (33) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ジメチルアミノエチル、
- (34) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-2-アミノエチル、
- (35) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(フェニルアミノ)エチル、
- 25 (36) ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-4-グアニジノ-1-オキソブチル、

- (37) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2- (ベンジルアミノ) エチル、
- (38) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (3-ベンジル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル、
- 5 (39) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-フェニル-2-アミノエチル、
- (40) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2- (ピペラジーン-1-イル) エチル、
- (41) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2- (ブチルアミノ)
- 10 エチル、
- (42) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1- (2-ピリジル) メチル、
- (43) ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-2- (メトキシカルボニル) エチル、
- 15 (44) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-ベンジル-2- (メチルアミノ) エチル、
- (45) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-アミノエチル、
- (46) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-クロロフェノキシメチル) -2- (メチルアミノ) エチル、
- 20 (47) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2- (1- (エトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルアミノ) エチル、
- (48) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (メチルアミノメチル) ノニル、
- 25 (49) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 3-フェニル-1- (2-ピリジル) プロピル、
- (50) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 シス-3-フェニル

- 1 - (2-ピリジル) - 2-プロペニル、
 (51) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (5-メチルイ
 ミダゾール-4-イル) - 1-フェニルメチル、
 (52) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (2-イミダゾ
 5 リル) - 1-フェニルメチル、
 (53) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (2-ピリジル)
 エチル、
 (54) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (2-ピリジル)
 - 2-プロペニル、
 10 (55) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-1-(2-
 -ピリジル) エチル、
 (56) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-
 (2-アミノフェニル) メチル、
 (57) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1 S, 2 R) - 1,
 15 2-ジフェニル-2-アミノエチル、
 (58) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1 R, 2 S) - 1,
 2-ジフェニル-2-アミノエチル、
 (59) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-
 (ピラジン-2-イル) メチル、
 20 (60) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (ジメチルアミ
 ノメチル) - 2-ジメチルアミノエチル、
 (61) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (ピラゾール-
 3-イル) - 1-フェニルメチル、
 (62) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (4-トリフル
 25 オロメチルフェニル) - 1 - (2-ピリジル) メチル、
 (63) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1 - (4-アセチル
 アミノ) フェニル-1 - (2-ピリジル) メチル、

- (64) ビス (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (65) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(3-クロロピリジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- 5 (66) ビス (3, 5-ジ (トリフルオロメチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (67) ビス (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (68) ビス (2, 3, 4-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (69) ビス (3-クロロ-4-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル) ホウ酸
- 10 2-アミノエチル、
- (70) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(4-ニトロピリジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (71) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(4-ブロモピリジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- 15 (72) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル、
- (73) (4-クロロフェニル) (4-クロロ-2-メトキシフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (74) (4-クロロフェニル) (1-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 20 (75) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (76) (4-クロロフェニル) (3-クロロ-4-フェノキシメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (77) (4-クロロフェニル) (ベンゾチアゾール-2-イル) ホウ酸 2-
- 25 アミノエチル、
- (78) (4-クロロフェニル) (4-メチルナフチル-1-イル) ホウ酸 2-アミノエチル、

- (79) (3-フェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
(80) (3, 3-ジフェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
(81) (2-フェノキシフェニル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
(82) (4-ビニルフェニル) (3, 4-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-ア
5 ミノエチル、
(83) (4-ブロモフェニル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエ
チル、
(84) (4-クロロフェニル) (4-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル)
ホウ酸 2-アミノエチル、
10 (85) (4-クロロフェニル) (4-ヨードフェニル) ホウ酸 2-アミノエ
チル、
(86) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-2-イル) ホウ酸 2
-アミノエチル、
(87) (3-ピリジル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
15 (88) (3-ピリジル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
(89) ビス[2-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] エー
テル、
(90) ビス[4-((2-アミノエトキシ) フェニルボリル) ベンジル] エー
テル、
20 (91) [4-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] [2-[4
-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] フェニル] エチル] エーテル、
(92) [2-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] [2-[4
-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] フェニル] エチル] エーテル、
(93) 10H-フェノキサボリン-10-オール、
25 (94) 1, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2, 1-ベン
ゾキサボロール、

またはそれらの非毒性塩が挙げられる。

[塩]

本発明化合物は、公知の方法で相当する非毒性塩に変換される。本明細書中、非毒性塩とは、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加物塩、水和物等が挙げられる。

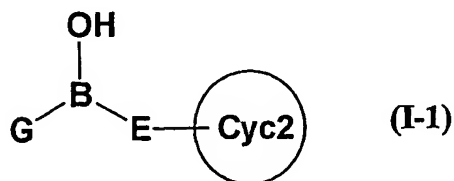
- 5 非毒性塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な非毒性塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、
- 10 ン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられ、好ましくは、アルカリ金属の塩である。

- 酸付加物塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加物塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、
- 15 または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

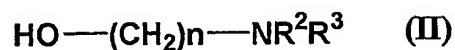
- また、一般式（I）で示される化合物またはその塩は、公知の方法により
- 20 水和物に変換することもできる。

[本発明化合物の製造方法]

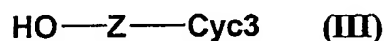
本発明に用いられる一般式（I）で示される化合物は、例えば以下の方法または実施例に記載の方法で製造することができる。すなわち、一般式（I）で示される化合物は、一般式（I-1）



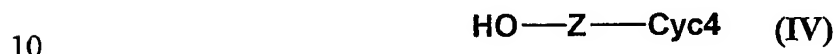
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (II)



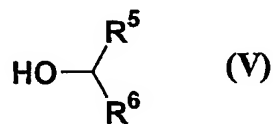
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (III)



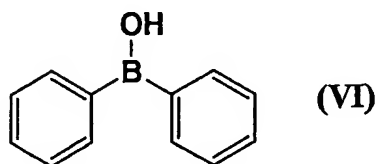
(式中、ZはC 1～6アルキレンあるいはC 2～6アルケニレンを表わし、C y c 3は1～5個のR⁷で置換されていてもよいC 5～6の単環炭素環を表わす。) で示される化合物、一般式 (IV)



(式中、C y c 4は1～5個のR⁷で置換されていてもよい5～6員の単環複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (V)



15 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (VI)



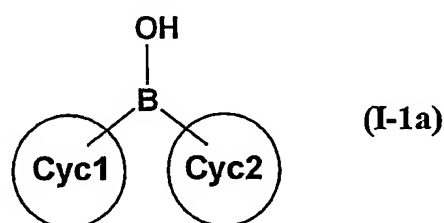
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応

させることにより製造することができる。

これらの反応は公知であり、有機溶媒（エタノール、トルエン等）中、0～50℃で反応させることにより製造することができる。

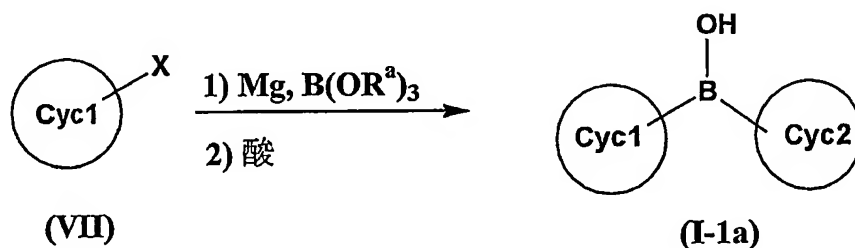
また、一般式（I-1）で示される化合物は、例えば以下の（a）～（c）
5 で示す方法で製造することができる。

（a）一般式（I-1）中、GがCyc1であり、Cyc1とCyc2が同じ基であり、かつEが単結合である化合物、すなわち一般式（I-1a）



（式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わすが、Cyc1およびCyc2
10 は同じ基を表わす。）で示される化合物は、例えば、反応工程式（a）で示される方法で製造することができる。

反応工程式（a）

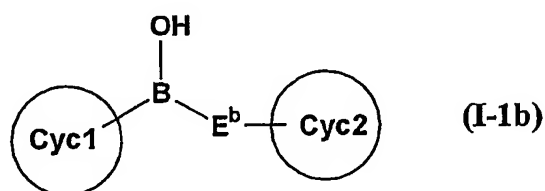


反応工程式（a）中、Xはハロゲン原子を表わし、R^aはメチルまたはイソプロピルを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

15 この反応は公知であり、有機溶媒（テトラヒドロフラン等）中、マグネシウムと一般式（VII）で示される化合物とで製造したグリニャール（Grignard）試薬を、ホウ素化合物（ホウ酸トリメチル、ホウ酸トリイソプロピル等）と、-78～50℃で反応させ、その後、酸（塩酸等）処理することにより製造

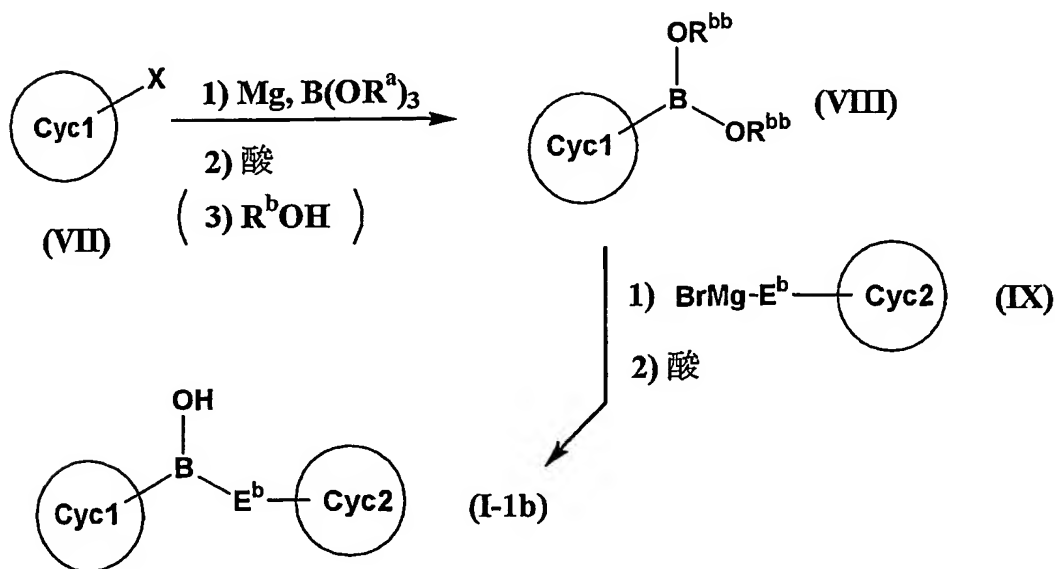
することができる。

- (b) 一般式 (I-1) 中、GがCyc1であり、(i) Cyc1とCyc2が異なる環あるいは異なる置換基を有する環であり、かつEが単結合またはフェニルで置換されているかあるいは無置換のC1～4アルキルである化合物、
- 5 (ii) Cyc1とCyc2が同じ基であり、かつEがフェニルで置換されているかあるいは無置換のC1～4アルキルである化合物、すなわち一般式 (I-1b)



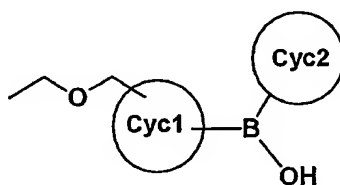
- (式中、E^bは(i) Cyc1とCyc2が異なる環あるいは異なる置換基を有する環である場合は、単結合またはフェニルで置換されているかあるいは無置換のC1～4アルキルを表わし、(ii) Cyc1とCyc2が同じ基の場合は、フェニルで置換されているかあるいは無置換のC1～4アルキルを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、例えば、
- 10 反応工程式 (b) で示される方法で製造することができる。

反応工程式 (b)

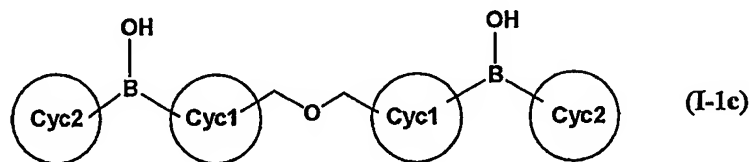


反応工程式 (b) 中、 R^b はメチルまたはエチルを表わし、 R^{bb} は水素原子、メチルまたはエチルを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

- この反応は公知であり、有機溶媒（テトラヒドロフラン等）中、マグネシウムと一般式 (VII) で示される化合物とで作成したグリニャール (Grignard) 試薬を、ホウ素化合物（ホウ酸トリメチル、ホウ酸トリイソプロピル等）と、
 5 $-78 \sim 50^\circ\text{C}$ で反応させることにより製造した一般式 (VIII) で示される化合物を、有機溶媒（テトラヒドロフラン等）中、一般式 (IX) で示される化合物と、
 $-78 \sim 50^\circ\text{C}$ で反応させ、その後、酸（塩酸等）処理することにより製造することができる。
- 10 (c) 一般式 (I-1) 中、G が Cyc1 であり、E が単結合であり、Cyc1 の置換基が

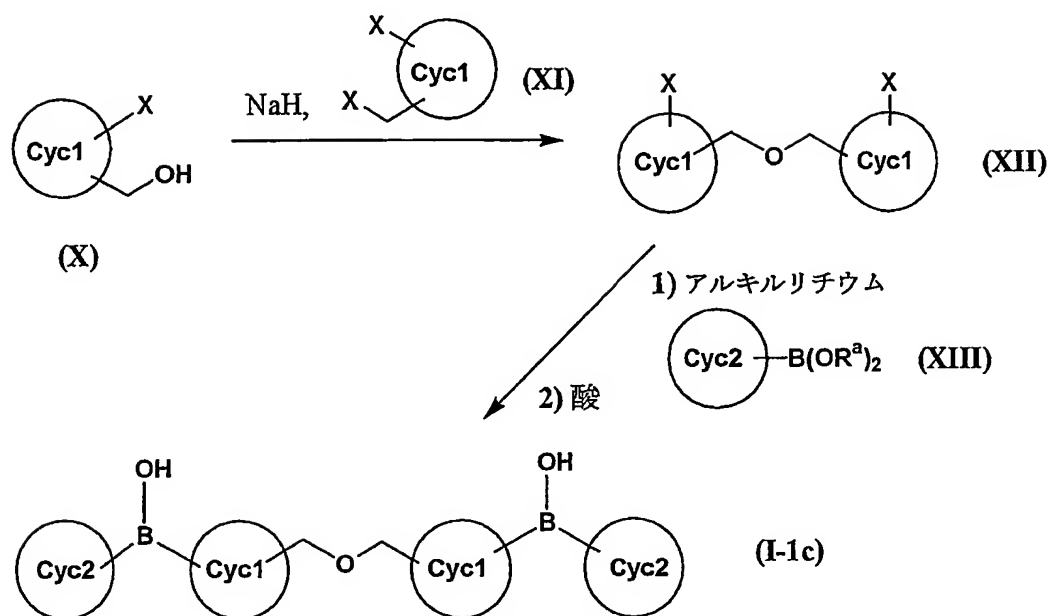


である化合物、すなわち一般式 (I-1c)



- 15 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、例えば、反応工程式 (c) で示される方法で製造することができる。

反応工程式 (c)



反応工程式 (c) 中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。

この反応は公知であり、有機溶媒（テトラヒドロフラン等）中、水素化ナトリウムを用いて、0～50℃で一般式 (X) と一般式 (XI) で示される化合物を反応させて得られた一般式 (XII) で示される化合物を、有機溶媒（テトラヒドロフラン等）中、−78℃でアルキルリチウム試薬（*n*-ブチルリチウム等）と反応させ、続いて一般式 (XIII) で示される化合物と反応させ、その後、酸（塩酸等）処理することにより製造することができる。

本発明中における出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法に従って製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前記手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[薬理活性]

本発明化合物が細胞内のカルシウム濃度を下げる作用を有することは、例えば以下の実験によって証明された。

(1) 容量性カルシウム流入に対する抑制作用

5 [実験方法]

ニワトリ由来培養細胞株DT40より作成されたIP₃受容体欠損株にカルシウム感受性蛍光色素であるFura-2 アセトキシメチルエステル体を導入した。その340 nmおよび380 nmで得られる510 nmの蛍光を測定し、その蛍光比F₃₄₀/F₃₈₀を測定することで、細胞内におけるカルシウムイオン濃度を測定した。

細胞外液中のカルシウムイオンが存在しない状態で、タブシガルギン（小胞体カルシウムイオンポンプ阻害剤）を作用させることにより、細胞内カルシウムストアを枯渇させた。外液に最終濃度2 mMの塩化カルシウムを添加し、添加した時点での細胞内カルシウム濃度の上昇の度合いに対する、各化合物の影響を見積もることにより、IC₅₀値を算出した。

なお、比較化合物としては、(2-アミノエトキシ) ジフェニルボランを用いた。

結果を表1に示す。

表 1

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
(25)	0.66
(53)	0.63
(60)	0.35
(62)	0.13
(90)	0.059
比較化合物	5.0

(2) IP_3 によるカルシウム放出に対する抑制作用

[実験方法]

- ナカデ (S. Nakade) 等の方法 [Biochem. J., 277, 125-131(1991)] に従い、マウス小脳を取り出しホモジネートし、遠心分離した (12,000 g、15 分間)。
- 5 さらに、上清を遠心分離した (105,000 g、60 分間)。沈渣に $2 \mu M$ の fura2、1.25mM の ATP、10 V/ml クレアチンキナーゼ、10 mM のクレアチンリン酸および $2.5 \mu g/ml$ のオリゴマイシンを加え、ミクロソーム内にカルシウムを取り込ませた。次に IP_3 を添加し、放出されるカルシウムを 340 nm および 380 nm の 2 波長励起で得られる 500 nm の蛍光で測定し、
- 10 その蛍光比 F_{340}/F_{380} を求めた。 IP_3 が 30 nM で起こるカルシウム放出を 100% として、被験薬の存在下でのカルシウム放出の割合を求め IC_{50} 値を算出した。

なお、比較化合物としては、(2-アミノエトキシ) ジフェニルボランを用いた。

- 15 結果を表 2 に示す。

表 2

化合物番号	IC_{50} (μM)
(3)	3
(30)	2.6
(47)	3.8
(53)	3.6
(84)	4.5
(90)	6
比較化合物	20

上記の結果より、本発明化合物は、内因性カルシウムの放出または容量性カルシウム流入を抑制することにより、細胞内カルシウム濃度の上昇を有意に抑制することが証明された。また、化合物 (53) および化合物 (90)

- は、内因性カルシウムの放出および容量性カルシウム流入を抑制することにより、細胞内カルシウム濃度の上昇を有意に抑制することが証明された。さらに、その活性は一般式（I）中、 R^1 基の構造が比較化合物の構造とは異なる化合物はもちろん、類似の化合物も比較化合物に比べはるかに強いものであった。

[毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

10 産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

- 本発明化合物は、細胞内のカルシウム濃度の上昇を抑制する作用を有するため、血小板凝集、心臓または脳における虚血性疾患、免疫不全症、アレルギー疾患、気管支喘息、高血圧、脳血管れん縮、種々の腎疾患、肺炎またはアルツハイマー病等の疾患の予防および／または治療剤として有用である。

本発明化合物またはそれらの非毒性塩は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
 - 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
- および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっていて

もよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 5 本発明化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の２種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

- 10 一般式（I）で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、１回につき、１ｍｇから１０００ｍｇの範囲で、

- 15 １日１回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、１回につき、０．１ｍｇから１００ｍｇの範囲で、１日１回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または１日１時間から２４時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、

- 20 上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

- 25 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は

- そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、
- 5 安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含さ
- 10 れる。

- 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤
- 15 は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

- 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。
- 20 溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これ
- 25 らは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- 5 スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

10 発明を実施するための最良の形態

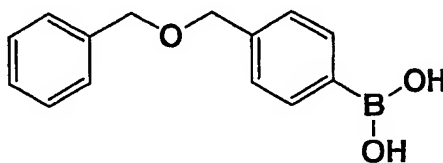
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

- 15 NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

参考例 1

(4-ベンジルオキシメチルフェニル) ボロン酸



20

マグネシウム片 (3.57 mg) を真空下、強熱し乾燥後、アルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン (THF; 20 ml) を加え、1-ベンジルオキシメチルー4-ブロモベンゼン (3.3 g) のTHF (30 ml) 溶液を1時間かけて滴下した。反応混合物を、-78℃に冷却したホウ酸トリメチル (1.7m

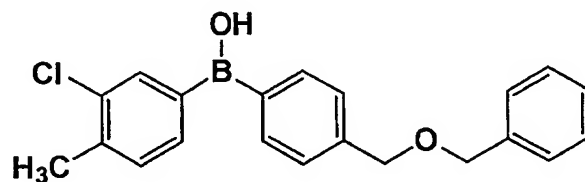
1) の THF (20 ml) 溶液に加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して以下の物性値を有する標題化合物 (1.8 g) を得た。

TLC : R_f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2)。

5

実施例 1

(3-クロロ-4-メチルフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸



- 10 参考例 1 で製造した化合物 (410 mg) の THF (4 ml) 溶液を、
70℃で 2 M に調製したグリニャール (Grignard) 試薬 (3-クロロ-4-メ
チルフェニルマグネシウムブロミド) の THF 溶液 (1.3 ml) にゆっくり加
え、室温で 30 分間攪拌し、混合物が室温になるまで放置した。反応混合物
に 1 N 塩酸 (100 ml) を加え、水層をイソプロピルエーテルで抽出した。
15 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマト
グラフィーで精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (127 mg) を
得た。

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

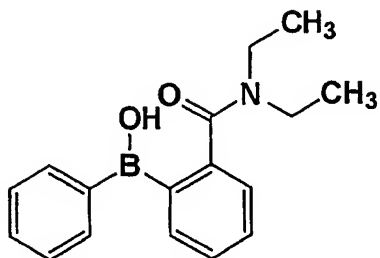
- NMR(CDCl₃) : δ 7.76 (3H, d, J=7.0 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.50-7.20 (9H,
20 m), 5.88 (1H, bs), 4.63 (2H, s), 4.60 (2H, s), 2.44 (3H, s)。

実施例 1 (1) ~ 1 (16)

相当する化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 と同様の操作を行ない、以
下の化合物を得た。

実施例 1 (1)

(2-ジエチルアミノカルボニルフェニル) フェニルホウ酸

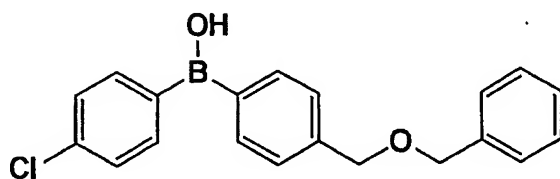


5 TLC : R f 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.77 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.74 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.60-7.25 (7H, m), 5.72 (1H, bs), 3.42 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.24 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.12 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.08 (3H, t, J=7.5 Hz)。

10 実施例 1 (2)

(4-クロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸



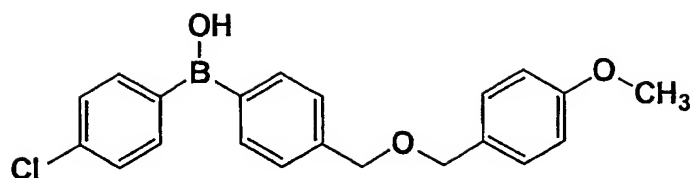
TLC : R f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.76 (4H, d, J=7.5 Hz), 7.52-7.22 (9H, m), 6.20-5.70 (1H, bs),

15 4.62 (2H, s), 4.61 (2H, s)。

実施例 1 (3)

(4-クロロフェニル) (4-(4-メトキシベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸



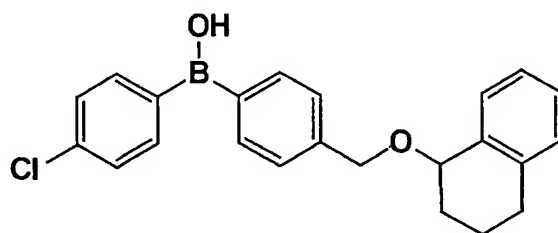
T L C : R f 0.54 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.74 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.42 (2H, d, J=5.5 Hz), 7.40 (2H, d, J=5.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=7.5 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.0 Hz),

5 6.35-6.04 (1H, bs), 4.59 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.80 (3H, s)。

実施例 1 (4)

(4-クロロフェニル) [4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-1-
-イルオキシメチル) フェニル] ホウ酸



10

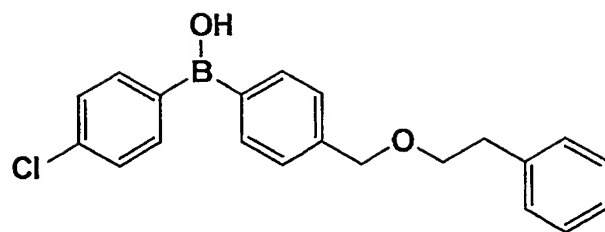
T L C : R f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.75 (4H, d, J=7.5 Hz), 7.56-7.28 (6H, m), 7.22-7.06 (2H, m),
5.88 (1H, bs), 4.75 (1H, d, J=13 Hz), 4.62 (1H, d, J=13 Hz), 4.55 (1H, t, J=4.5 Hz),
2.98-2.65 (2H, m), 2.18-1.95 (3H, m), 1.95-1.72 (1H, m)。

15

実施例 1 (5)

(4-クロロフェニル) [4-(2-フェニルエトキシ) メチルフェニル]
ホウ酸

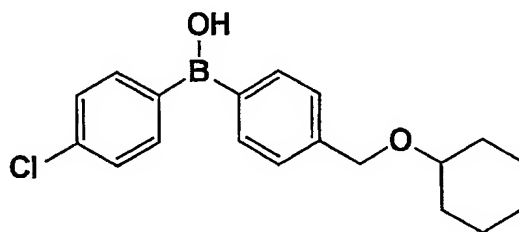


TLC : R f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.74 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.68 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.28-7.14 (5H, m), 5.88 (1H, bs), 4.59 (2H, s), 3.72 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.0 Hz)。

実施例 1 (6)

(4-クロロフェニル) [4-(シクロヘキシルオキシメチル) フェニル] ホウ酸



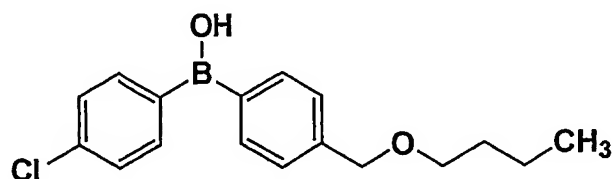
10

TLC : R f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.72 (4H, m), 7.42 (4H, m), 5.85 (1H, bs), 4.58 (2H, s), 3.38 (1H, m), 1.98 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.44-1.12 (4H, m)。

15 実施例 1 (7)

(4-クロロフェニル) [4-(ブトキシメチル) フェニル] ホウ酸



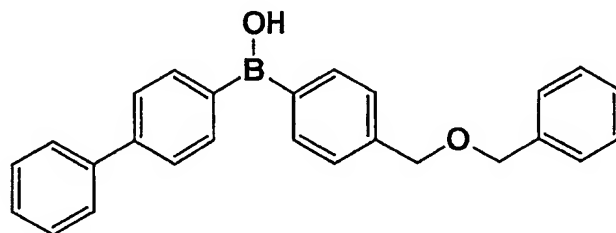
TLC : R f 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.78 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.75 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.42 (4H, d, J=8.0 Hz), 7.88 (1H, bs), 4.56 (2H, s), 3.50 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.60 (2H, m), 1.44 (2H, m), 0.94 (3H, t, J=7.0 Hz)。

5

実施例 1 (8)

(1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) [4 - (ベンジルオキシメチル) フェニル] ホウ酸

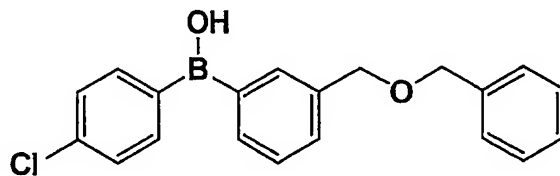


10 TLC : R f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.82 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.75-7.58 (4H, m), 7.55-7.28 (10H, m), 5.94 (1H, bs), 4.62 (2H, s), 4.60 (2H, s)。

実施例 1 (9)

15 (4-クロロフェニル) (3-(ベンジルオキシメチル)フェニル) ホウ酸



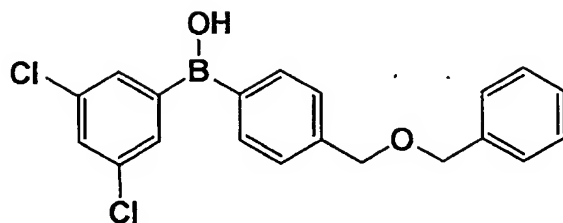
TLC : R f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.74 (3H, d, J=8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.58-7.25 (9H, m), 5.95 (1H, bs), 4.58 (4H, m)。

20

実施例 1 (10)

(3, 5-ジクロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸

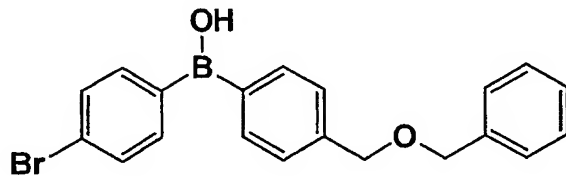


5 TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.80 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.50-7.20 (8H, m), 5.84 (1H, bs), 4.81 (2H, s), 4.79 (2H, s)。

実施例 1 (11)

10 (4-ブロモフェニル) (4-(ベンジルオキシメチル)フェニル) ホウ酸



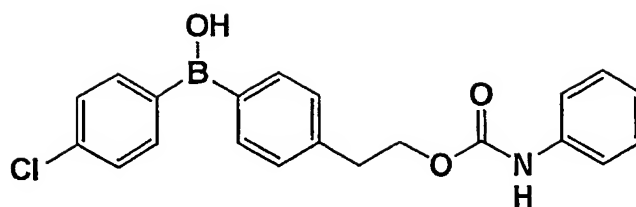
TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.74 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.42-7.26 (5H, m), 5.95 (1H, bs), 4.60 (2H, s),

15 4.58 (2H, s)。

実施例 1 (12)

(4-クロロフェニル) [4-(2-(フェニルアミノカルボニルオキシ)エチル)フェニル] ホウ酸

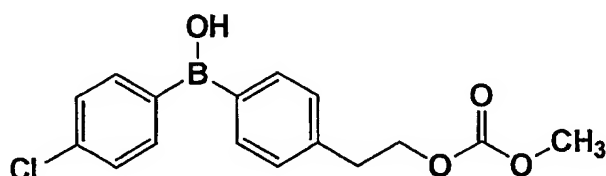


T L C : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 9.88 (1H, s), 9.54 (1H, s), 7.69 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.64 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.41 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.33 (2H, d, J=7.0 Hz),
 5 7.25 (2H, dd, J=7.0, 7.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.0, 7.0 Hz), 4.35 (2H, t, J=7.0 Hz),
 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz)。

実施例 1 (13)

(4-クロロフェニル) [4-(2-(メトキシカルボニルオキシ) エチル)
 10 フェニル] ホウ酸

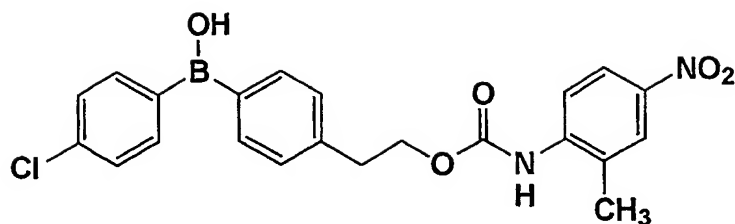


T L C : R f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR($CDCl_3$) : δ 7.74 (2H, d, J=6.5 Hz), 7.70 (2H, d, J=9.5 Hz), 7.42 (2H, d, J=9.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=6.5 Hz), 5.90 (1H, bs), 4.38 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.78 (3H, s),
 15 3.05 (2H, t, J=7.0 Hz)。

実施例 1 (14)

(4-クロロフェニル) [4-(2-(2-メチル-4-ニトロフェニル)
 アミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸

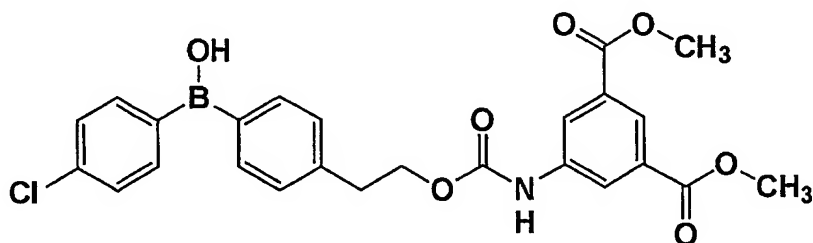


TLC : R f 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃+DMSO-d₆(5drops)) : δ 9.18 (1H, bs), 8.05 (3H, s), 7.74 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.73 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.40-7.22 (4H, m), 4.47 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.35 (3H, s)。

実施例 1 (15)

(4-クロロフェニル) [4-(2-(3,5-ジ(メトキシカルボニル)フェニル)アミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル]ホウ酸

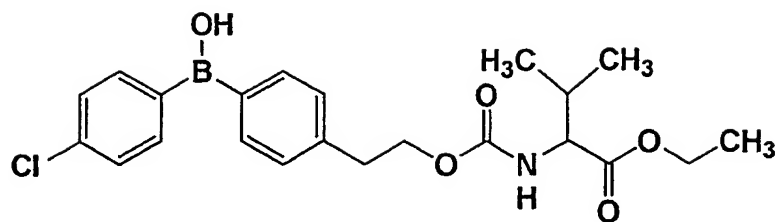


TLC : R f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO+CDCl₃(10%)) : δ 10.5 (1H, s), 9.86 (1H, s), 8.38 (2H, s), 8.12 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.38 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.88 (6H, s), 3.02 (2H, t, J=6.0 Hz)。

実施例 1 (16)

(4-クロロフェニル) [4-(2-(1-エトキシカルボニル-2-メチルプロピルカルバモイルオキシ)エチル]フェニル]ホウ酸

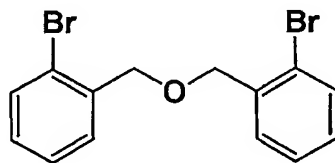


TLC : R_f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.75 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.65 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.38 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.28 (2H, d, J=7.5 Hz), 6.40-5.80 (1H, bs), 5.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.40-4.05 (5H, m), 2.98 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.50-2.05 (1H, m), 1.16 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.95 (3H, d, J=5.5 Hz), 0.88 (3H, d, J=5.5 Hz)。

参考例 2

ビス (2-ブロモベンジル) エーテル



10

0℃に冷却した水素化ナトリウム (0.88 g ; 60% in oil) のTHF (30 ml) 懸濁液に、2-ブロモベンジルアルコール (3.8 g) のTHF (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、15分間かけて滴下し、さらに20分間撹拌した。反応混合物に2-ブロモベンジルブロミド (6.0 g) のTHF (10 ml) 溶液を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液を水に注ぎ、1N塩酸で中和し、ヘキサンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 → 100 : 1 → 10 : 1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (5.77 g) を得た。

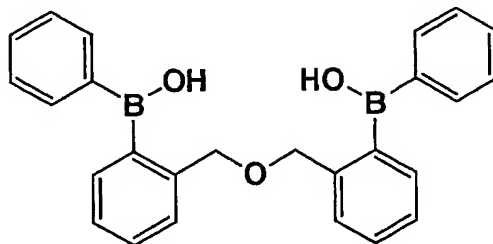
20 TLC : R_f 0.24 (ヘキサン) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.56 (4H, d, J=8 Hz), 7.33 (2H, t, J=8 Hz), 7.15 (2H, t, J=8

Hz), 4.71 (4H, s)。

実施例 2

ビス [2- (ヒドロキシフェニルボリル) ベンジル] エーテル



5

参考例 2 で製造した化合物 (356 mg) の THF (10 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、 -78°C で 1.6M の *n*-ブチルリチウム (1.4 ml) を滴下し、1 時間攪拌した。反応混合物にジイソプロポキシフェニルボラン (0.55 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に 1 N 塩酸を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた固体を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで再結晶して以下の物性値を有する標題化合物 (173 mg) を得た。

TLC : R_f 0.27 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;
15 NMR (CDCl₃) : δ 7.6-7.8 (6H, m), 7.2-7.4 (8H, m), 5.06 (4H, s)。

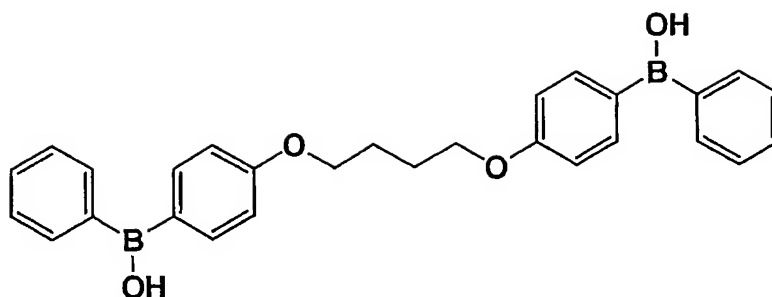
実施例 2 (1) ~ 2 (2)

相当する化合物を用いて、参考例 2 → 実施例 2 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

20

実施例 2 (1)

1, 4-ビス (4- (ヒドロキシフェニルボリル) フェノキシ) ブタン



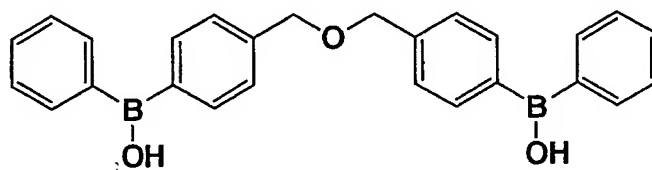
TLC : R_f 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.68 (8H, m), 7.50 (6H, m), 6.96 (4H, d, J=9.0 Hz), 5.75 (2H, s), 4.08 (4H, t, J=4.0 Hz), 2.02 (4H, t, J=4.0 Hz)。

5

実施例 2 (2)

ビス [4- (ヒドロキシフェニルボリル) ベンジル] エーテル

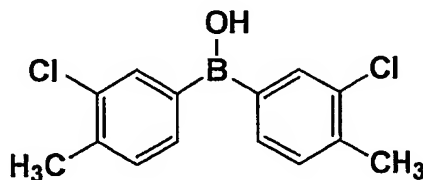


TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 NMR(CDCl₃) : δ 8.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.88-7.74 (m, 6H), 7.64-7.32 (m, 10H), 5.85 (s, 2H), 4.66 (s, 4H)。

実施例 3

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸



15

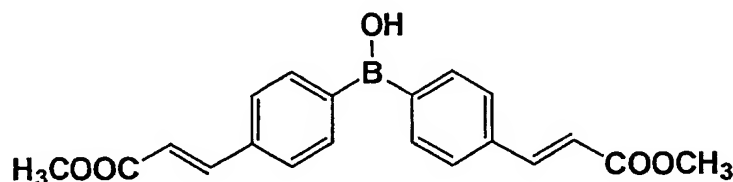
マグネシウム片 (0.97 g) を真空下、強熱し乾燥後、アルゴン置換して無水 THF (40 ml) と 1, 2-ジブロモエタン (数滴) を加えた。混合物に、

- 3-クロロ-4-メチルフェニルブロミド (6.2 g) の THF (20 ml) 溶液を、室温で1時間かけて滴下し、30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、 -78°C に冷却したホウ酸トリメチル (1.36 ml) の THF (20 ml) 溶液にゆっくり加え、室温になるまで放置した。反応混合物に1 N 塩酸 (100 ml) を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：1) で精製し、得られた固体をヘキサン/イソプロパノールで再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (2.89 g) を得た。
- TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル：ヘキサン=1：1) ;
- 10 NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ 7.72 (2H, s), 7.53 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=7$ Hz), 5.7-6.0 (1H, br), 2.45 (6H, s)。

実施例 3 (1)

ビス [4- (2- (メトキシカルボニル) ビニル) フェニル] ホウ酸

15

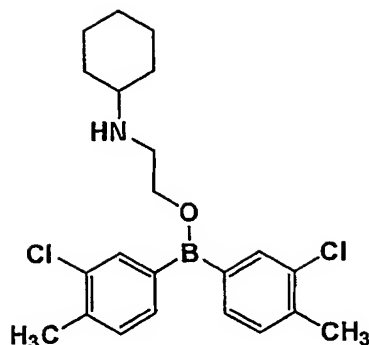


相当する化合物を用いて、実施例 3 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

- TLC : Rf 0.28 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) ;
- NMR (CD_3OD) : δ 7.70 (2H, d, $J=17$ Hz), 7.58 (8H, s), 6.56 (2H, d, $J=17$ Hz), 3.79 (6H, s)。
- 20

実施例 4

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-シクロヘキシルアミノエチル



実施例 3 で製造した化合物 (100 mg) および N-シクロヘキシルエタ
ノールアミン (52 mg) のエタノール (2 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌
した。反応溶液を濃縮し、得られた固体をエタノール/イソプロピルエーテ
5 ルで再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (105 mg) を得た。

TLC : R_f 0.27 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.44 (2H, s), 7.23 (2H, d, J=8 Hz), 7.11 (2H, d, J=8 Hz), 3.92
(2H, t, J=7 Hz), 2.92 (2H, t, J=7 Hz), 2.50-2.75 (1H, br), 2.32 (6H, s), 1.8-2.0 (2H,
br), 1.5-1.7 (4H, br), 0.9-1.2 (4H, br)。

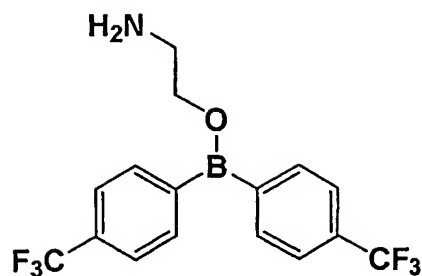
10

実施例 4 (1) ~ 4 (53)

実施例 1 (1)、実施例 2 で製造した化合物、相当する化合物を用いて参
考例 1 → 実施例 1 と同様の操作を行なって製造した化合物、または相当する
化合物を用いて実施例 3 と同様の操作を行なって製造した化合物、および相
15 当するアルコール化合物を用いて、実施例 4 と同様の操作を行なうことによ
って以下の化合物を得た。

実施例 4 (1)

ビス (4-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル



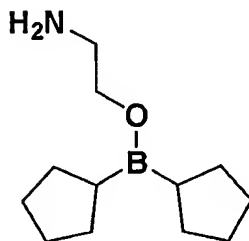
T L C : R f 0.30 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.64 (4H, d, J=8 Hz), 7.52 (4H, d, J=8 Hz), 5.43 (2H, br), 4.00 (2H, t, J=6Hz), 3.05 (2H, m)。

5

実施例 4 (2)

ジシクロペンチルホウ酸 2-アミノエチル

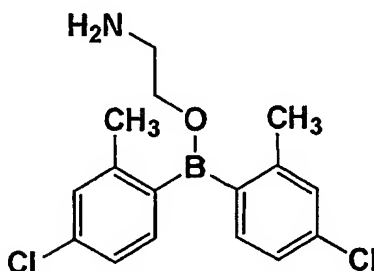


T L C : R f 0.34 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

10 NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(5drops)) : δ 4.35-4.00 (2H, bs), 3.90 (2H, t, J=6.0Hz), 2.95 (2H, m), 1.80-1.28 (12H, m), 1.28-0.98 (4H, m), 0.95-0.68 (2H, m)。

実施例 4 (3)

ビス (4-クロロ-2-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル



15

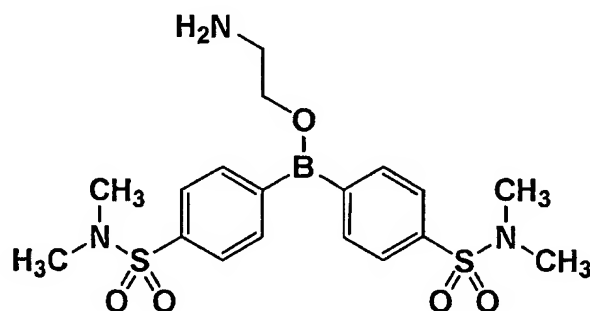
T L C : R f 0.48 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(2drops)) : δ 7.38 (2H, d, J=7.5Hz), 7.08 (2H, dd, J=7.5, 2.0Hz) 6.98 (2H, d, J=2.0Hz), 5.40-4.70 (2H, bs), 3.92 (2H, t, J=6.5Hz), 3.04 (2H, t, J=6.5Hz), 2.12 (6H, s)。

5

実施例 4 (4)

ビス (4-ジメチルアミノスルホニルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル

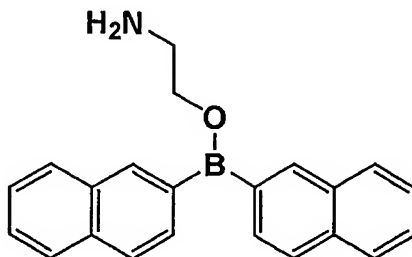


T L C : R f 0.34 (アセトニトリル : 水 = 2 : 1 , reverse phase) ;

10 N M R (CDCl₃+d₆-DMSO(10drops)) : δ 8.18 (2H, d, J=7.5Hz), 7.76 (4H, d, J=7.5Hz), 7.64 (2H, d, J=7.5Hz), 3.72 (2H, bs), 2.94 (2H, bs), 2.68 (6H, s), 2.64 (6H, s)。

実施例 4 (5)

15 ビス (2-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル



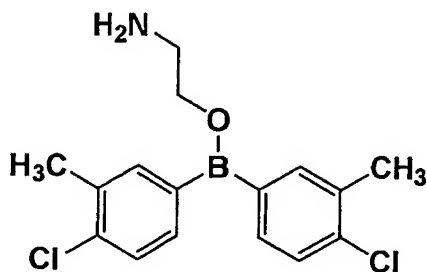
T L C : R f 0.25 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CD₃OD) : δ 8.10-7.84 (2H, m), 7.86-7.50 (8H, m), 7.35 (4H, d, J=4.0Hz),

4.02 (2H, t, J=6.3, O-CH₂), 3.08 (2H, t, J=6.3Hz, N-CH₂)。

実施例 4 (6)

ビス (4-クロロ-3-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル



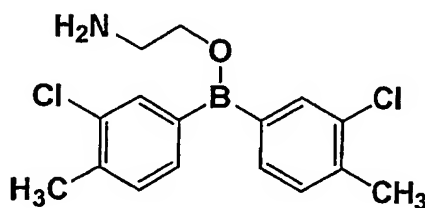
5

TLC : R_f 0.35 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(2drops)) : δ 7.35 (2H, s), 7.19 (4H, s), 5.12 (2H, bs), 3.96 (2H, t, J=6.2Hz), 3.00 (2H, bm), 2.32 (6H, s)。

10 実施例 4 (7)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル



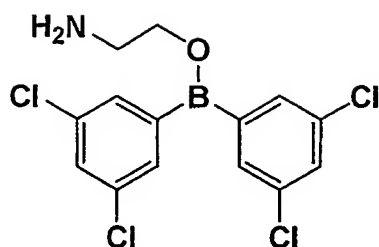
TLC : R_f 0.38 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(4drops)) : δ 7.38 (2H, s), 7.17 (2H, d, J=8.2Hz), 7.10 (2H, d, J=8.2Hz), 4.87 (2H, s), 3.90 (2H, t, J=6.3Hz), 2.92 (2H, bs), 2.30 (6H, s)。

15

実施例 4 (8)

ビス (3, 5-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル



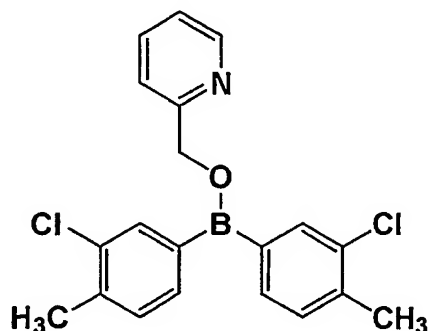
TLC : R f 0.40 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(5drops)) : δ 7.35 (4H, d, J=2.0 Hz), 7.13 (2H, dd, J=2.0, 2.0 Hz), 5.90 (2H, bs), 3.93 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.00 (2H, tdd, J=5.5, 5.0, 5.0 Hz)。

5

実施例 4 (9)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ピリジルメチル



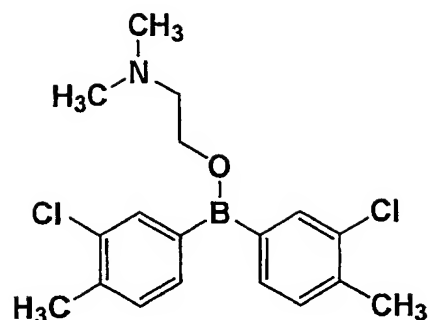
TLC : R f 0.21 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

10 NMR(CDCl₃) : δ 8.35 (1H, d, J=5 Hz), 8.02 (1H, t, J=5 Hz), 7.57 (1H, d, J=5 Hz), 7.53 (1H, t, J=5 Hz), 7.29 (2H, s), 7.05-7.20 (4H, m), 5.28 (2H, s), 2.32 (6H, s)。

実施例 4 (10)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ジメチルアミノエチ

15 ル



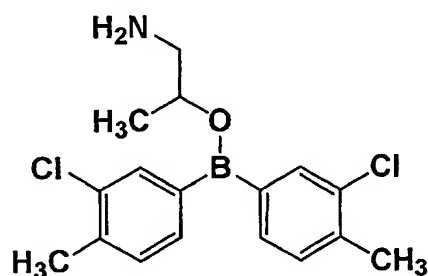
TLC : R f 0.28 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.65 (2H, s), 7.49 (2H, d, J=8 Hz), 7.12 (2H, d, J=8 Hz), 4.26 (2H, t, J=7 Hz), 2.92 (2H, t, J=7 Hz), 2.58 (6H, s), 2.31 (6H, s)。

5

実施例 4 (1 1)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-2-アミノ
エチル

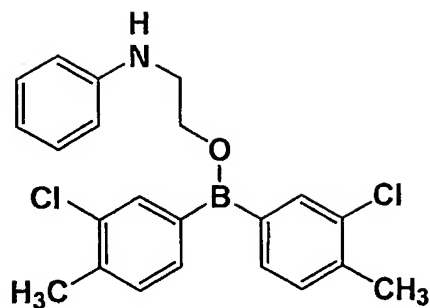


10 TLC : R f 0.28 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.32 (2H, s), 7.10 (4H, s), 3.9-4.2 (3H, br), 2.9- 3.1 (1H, br), 2.2-2.6 (1H, br), 2.32 (6H, s), 1.27 (3H, d, J=7 Hz)。

実施例 4 (1 2)

15 ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2- (フェニルアミノ)
エチル



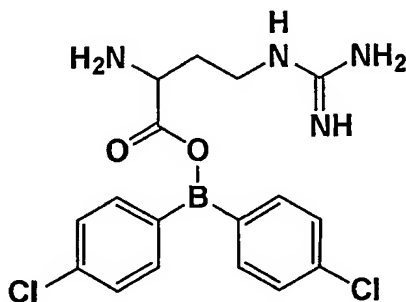
TLC : Rf 0.28 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃): δ 7.5-7.7 (2H, br), 7.3-7.5 (2H, br), 7.25 (2H, d, J=8 Hz), 7.17 (2H, d, J=8 Hz), 6.76 (1H, t, J=8 Hz), 6.66 (2H, d, J=8 Hz), 3.9-4.1 (2H, br), 3.38 (2H, t,

5 J=7 Hz), 2.42 (s, 6H)。

実施例 4 (13)

ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-4-グアニジノ-1-オキソブチル



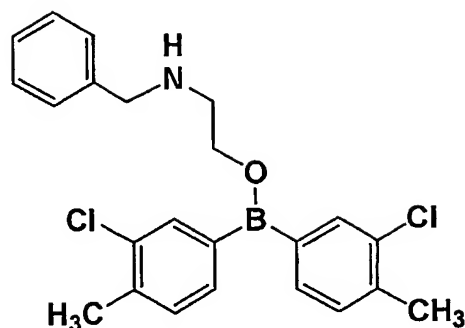
10

TLC : Rf 0.65 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) 。

実施例 4 (14)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ベンジルアミノ)

15 エチル



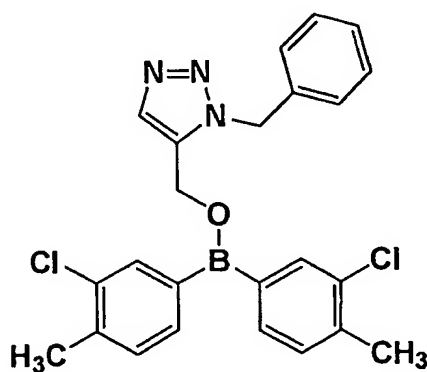
TLC : R f 0.27 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.10-7.50 (11H, m), 3.90-4.10 (2H, br), 3.64 (2H, s), 2.85 (2H, t, J=7 Hz), 2.35 (6H, s)。

5

実施例 4 (15)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (3-ベンジル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル

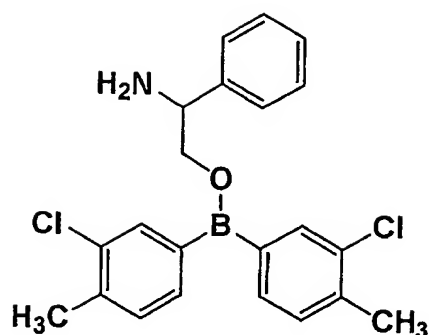


10 TLC : R f 0.33 (アセトニトリル : 水 = 2 : 1, reverse phase) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 7.83 (1H, s), 7.62 (2H, s), 7.47 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.32 (7H, m), 5.55 (2H, s), 4.55 (1H, s), 4.52 (1H, s), 2.39 (6H, s)。

実施例 4 (16)

15 ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-フェニル-2-アミノエチル



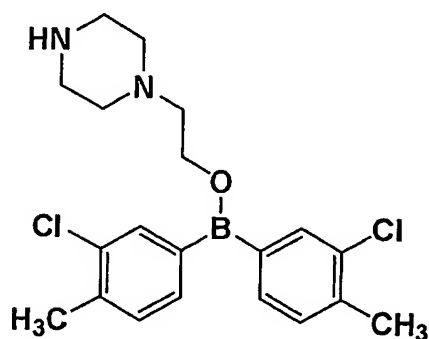
TLC : R f 0.25 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.40 (2H, s), 7.25-7.40 (3H, m), 7.00-7.25 (6H, m), 4.30-4.70 (2H, br), 4.10-4.30 (2H, br), 3.90 (1H, t, J=10 Hz), 2.32 (6H, s)。

5

実施例 4 (17)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2- (ピペラジン-1-イル) エチル

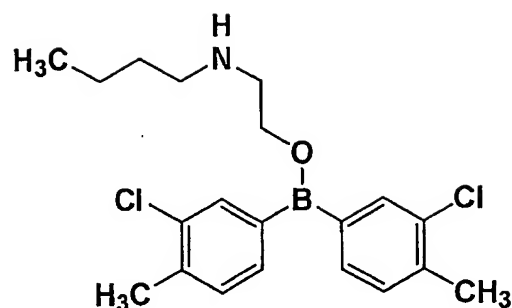


10 TLC : R f 0.27 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.26 (2H, s), 7.10 (2H, d, J=8 Hz), 6.90 (2H, d, J=8 Hz), 3.55 (2H, t, J=7 Hz), 2.97 (4H, t, J=6 Hz), 2.58 (4H, t, J=6 Hz), 2.48 (2H, t, J=7 Hz), 2.14 (6H, s)。

15 実施例 4 (18)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2- (ブチルアミノ) エチル

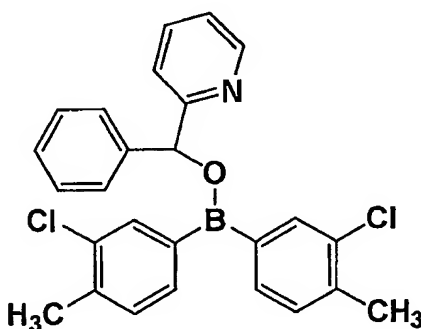


TLC : R f 0.28 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.43 (2H, s), 7.22 (2H, d, J=8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8 Hz), 4.00 (2H, t, J=7 Hz), 2.90-3.05 (2H, br), 2.54 (2H, t, J=7 Hz), 2.33 (6H, s), 1.35-1.55 (2H, m), 1.15-1.35 (2H, m), 0.87 (3H, t, J=7 Hz)。

実施例 4 (19)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-(2-ピリジル) メチル



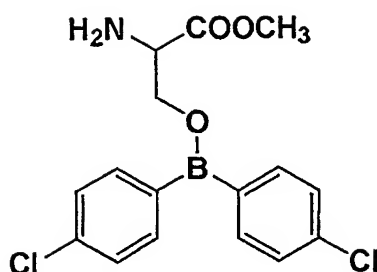
10

TLC : R f 0.58 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 8.38 (1H, d, J=5 Hz), 7.93 (1H, t, J=8 Hz), 7.1-7.6 (13H, m), 6.07 (1H, s), 2.36 (3H, s), 2.34 (3H, s)。

15 実施例 4 (20)

ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-2-(メトキシカルボニル) エチル



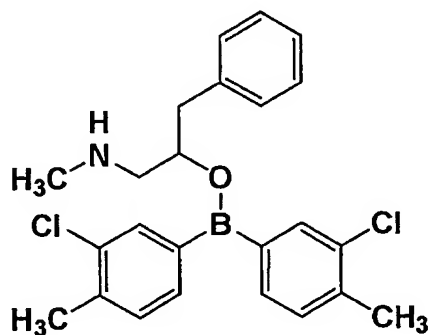
TLC : R f 0.45 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.26 (8H, m), 5.05-4.50 (2H, bs), 4.13 (1H, dd, J=10, 5.5 Hz), 3.90 (2H, m), 3.80 (3H, s)。

5

実施例 4 (21)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-ベンジル-2-(メチルアミノ) エチル

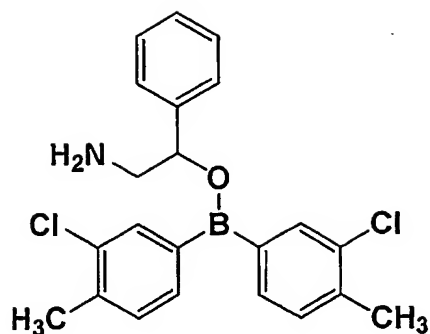


10 TLC : R f 0.26 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.42 (2H, s), 7.05-7.35 (9H, m), 4.2-4.4 (1H, br), 3.8-4.1 (1H, br), 3.22 (1H, dd, J=14, 5 Hz), 2.91 (1H, dd, J=14, 5 Hz), 2.9-3.1 (1H, br), 2.4-2.7 (1H, br), 2.35 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.28 (3H, s)。

15 実施例 4 (22)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-アミノエチル



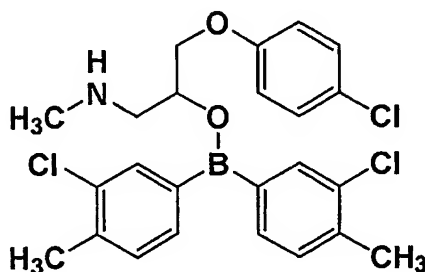
TLC : R f 0.26 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.05-7.45 (11H, m), 4.87 (1H, dd, J=10, 5 Hz), 4.0-4.3 (2H, br), 3.1-3.3 (1H, br), 2.5-2.7 (1H, br), 2.36 (3H, s), 2.33 (3H, s)。

5

実施例 4 (23)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-クロロフェノキシメチル) -2- (メチルアミノ) エチル

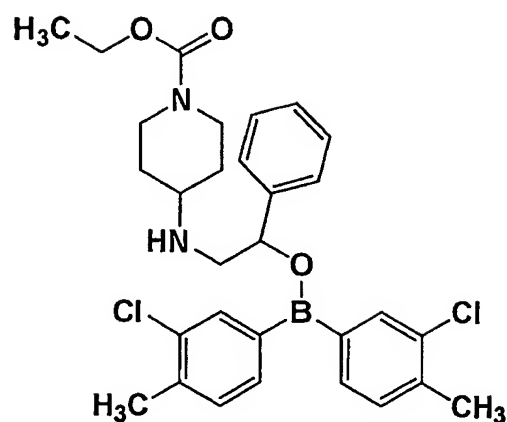


10 TLC : R f 0.56 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.50 (2H, s), 7.31-7.13 (6H, m), 7.06 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.79 (2H, bd, J=7.5 Hz), 4.80-4.35 (2H, bs), 4.11 (2H, s), 3.30-2.70 (2H, bs), 2.22 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.33 (3H, s), 2.29 (3H, s)。

15 実施例 4 (24)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2- (1- (エトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルアミノ) エチル

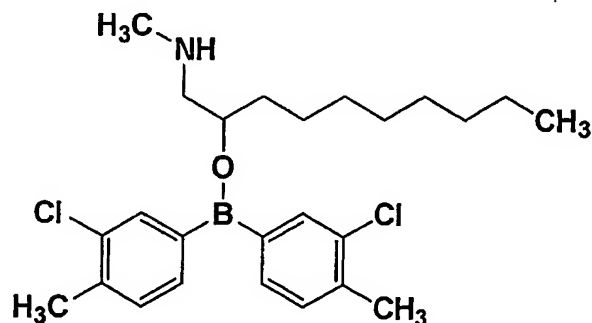


T L C : R f 0.43 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.56 (4H, bs), 7.50-7.24 (5H, m), 7.08 (2H, bs), 4.94 (1H, dd, J=12, 4.5 Hz), 4.22-3.90 (2H, m), 4.08 (2H, q, J=6.8 Hz), 3.38 (1H, m), 2.82 (1H, m),
 5 2.72-2.20 (3H, m), 2.38 (6H, s), 2.10-1.75 (2H, m), 1.48-1.18 (2H, m), 1.22 (3H, t, J=6.8 Hz)。

実施例 4 (25)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (メチルアミノメチ
 10 ル) ノニル

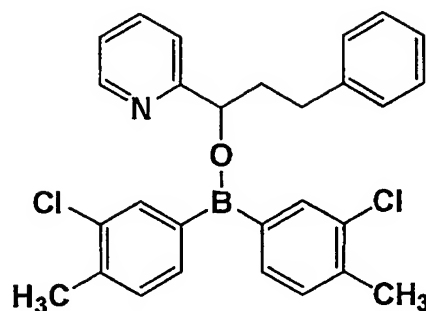


T L C : R f 0.28 (アセトニトリル : 水 = 2 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.48 (2H, d, J=3.5 Hz), 7.26 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=7.5 Hz),
 7.08 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.08 (1H, bs), 3.09 (1H, bs), 3.18 (1H, bs), 2.35 (6H, s), 2.32
 15 (3H, s), 1.80 (1H, m), 1.70-1.20 (m, 14H), 0.88 (3H, t, J=7.0 Hz)。

実施例 4 (26)

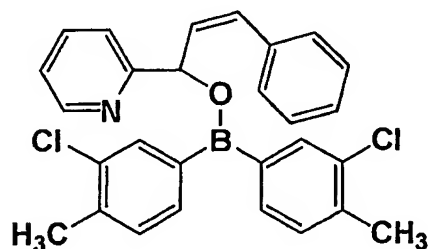
ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 3-フェニル-1-(2-ピリジル) プロピル



- 5 TLC : R f 0.61 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;
 NMR(CDCl₃) : δ 8.32 (1H, d, J=5 Hz), 7.95 (1H, t, J=8 Hz), 7.35-7.50 (3H, m),
 7.05-7.30 (10H, m), 5.26 (1H, dd, J=8, 3 Hz), 2.9-3.1 (2H, m), 2.30 (6H, d, J=5 Hz),
 2.1-2.4 (2H, m)。

10 実施例 4 (27)

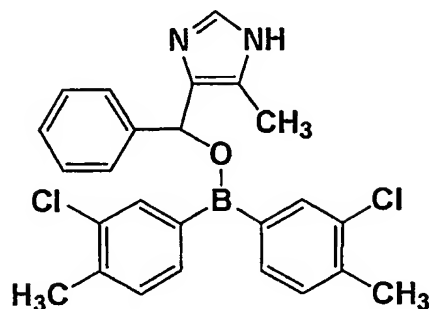
ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 シス-3-フェニル-1-(2-ピリジル) -2-プロペニル



- TLC : R f 0.59 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;
 15 NMR(CDCl₃) : δ 8.32 (1H, d, J=5 Hz), 8.00 (1H, t, J=8 Hz), 7.05-7.60 (13H, m),
 6.94 (1H, d, J=10 Hz), 6.02 (1H, d, J=10 Hz), 5.92 (1H, t, J=10 Hz), 2.31 (6H, d, J=1
 Hz)。

実施例 4 (28)

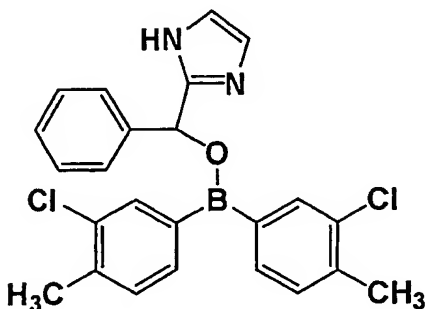
ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (5-メチルイミダゾール-4-イル) -1-フェニルメチル



- 5 TLC : R_f 0.28 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;
 NMR(DMSO-d₆) : δ 8.67 (1H, s), 7.1-7.5 (11H, m), 5.80 (1H, s), 2.22 (6H, s),
 1.80 (3H, s)。

実施例 4 (29)

- 10 ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (2-イミダゾリル) -1-フェニルメチル



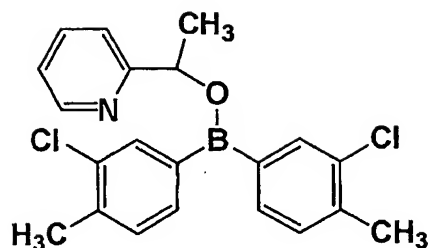
- TLC : R_f 0.28 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;
 NMR(DMSO-d₆) : δ 7.57 (1H, s), 7.10-7.45 (12H, m), 6.08 (1H, s), 2.23 (6H, s)。

15

実施例 4 (30)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (2-ピリジル) エ

チル

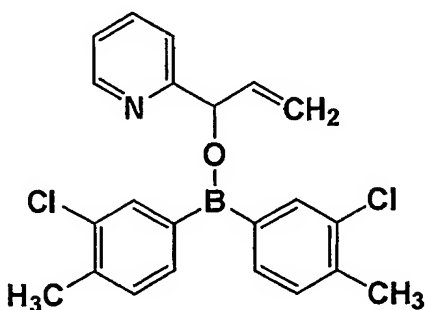


TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 8.30 (1H, d, J=5 Hz), 8.04 (1H, t, J=6 Hz), 7.45- 7.55 (2H, m),
 5 7.32 (1H, s), 7.05-7.25 (m, 5H), 5.32 (1H, q, J=7 Hz), 2.32 (6H, s), 1.71 (3H, d, J=7 Hz)。

実施例 4 (31)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (2-ピリジル) -
 10 2-プロペニル



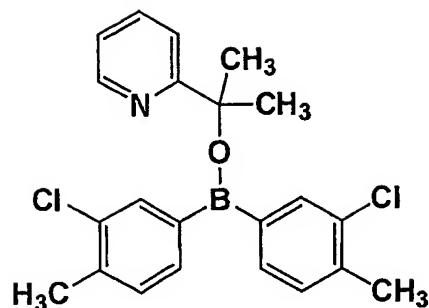
TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 8.32 (1H, d, J=6 Hz), 8.06 (1H, t, J=8 Hz), 7.53 (2H, t, J=8 Hz),
 7.35 (1H, s), 7.05-7.25 (m, 5H), 6.10 (1H, ddd, J=18, 10, 8 Hz), 5.62 (1H, d, J=18
 15 Hz), 5.60 (1H, d, J=8 Hz), 5.43 (1H, d, J=10 Hz), 2.25 (6H, s)。

実施例 4 (32)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-1- (2-

ピリジル) エチル



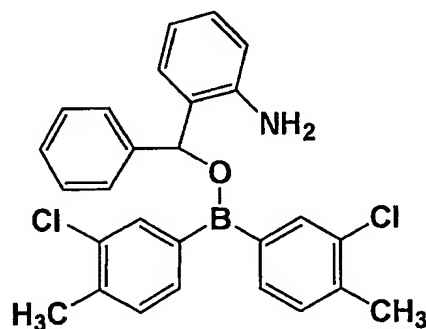
TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) ;

NMR(CDCl₃): δ 8.31 (1H, d, J=5 Hz), 8.06 (1H, t, J=6 Hz), 7.50- 7.60 (2H, m),

5 7.24 (2H, s), 7.11 (2H, d, J=6 Hz), 7.08 (2H, d, J=6 Hz), 2.50 (6H, s), 1.60 (6H, s)。

実施例 4 (33)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-(2-アミノフェニル) メチル



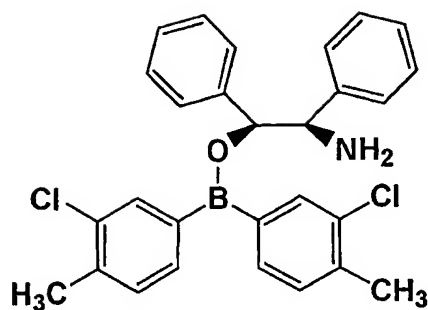
10

TLC: Rf 0.27 (アセトニトリル:水=3:1, reverse phase) ;

NMR(CD₃OD): δ 6.95-7.55 (15H, m), 6.70 (1H, d, J=8 Hz), 5.68 (1H, s), 2.27 (6H, s)。

15 実施例 4 (34)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1S, 2R)-1, 2-ジフェニル-2-アミノエチル



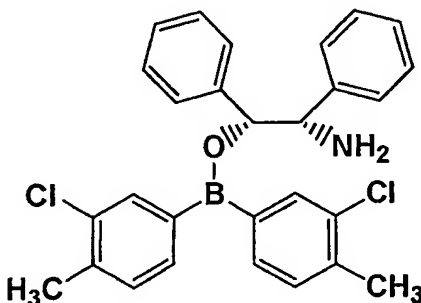
TLC: R_f 0.25 (アセトニトリル: 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃): δ 7.62 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=9 Hz), 7.30 (1H, d, J=8 Hz), 6.9-7.2 (10H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 5.33 (1H, d, J=5 Hz), 4.45-4.70 (3H, br),

5 2.35 (6H, s)。

実施例 4 (35)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1R, 2S) - 1, 2-ジフェニル-2-アミノエチル



10

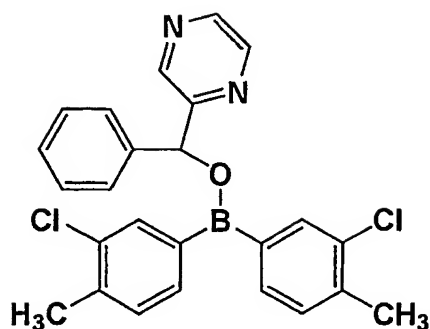
TLC: R_f 0.25 (アセトニトリル: 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃): δ 7.62 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=9 Hz), 7.30 (1H, d, J=8 Hz), 6.9-7.2 (10H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 5.33 (1H, d, J=5 Hz), 4.45-4.70 (3H, br), 2.35 (6H, s)。

15

実施例 4 (36)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-(ピロラジン-2-イル) メチル



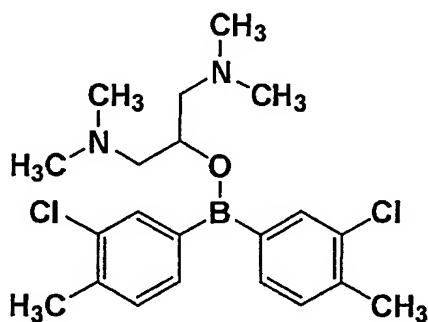
TLC : R f 0.26 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 8.92 (1H, d, J=3 Hz), 8.73 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=3 Hz), 7.4-7.6 (6H, m), 7.1-7.3 (5H, m), 6.20 (1H, s), 2.35 (6H, s)。

5

実施例 4 (37)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (ジメチルアミノメチル) -2-ジメチルアミノエチル

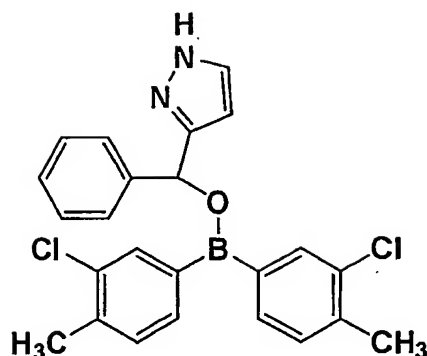


10 TLC : R f 0.27 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.68 (2H, s), 7.47 (2H, d, J=8 Hz), 7.10 (2H, d, J=8 Hz), 4.3-4.5 (1H, br), 2.6-2.9 (4H, br), 2.46 (12H, s), 2.30 (6H, s)。

実施例 4 (38)

15 ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (ピラゾール-3-イル) -1-フェニルメチル

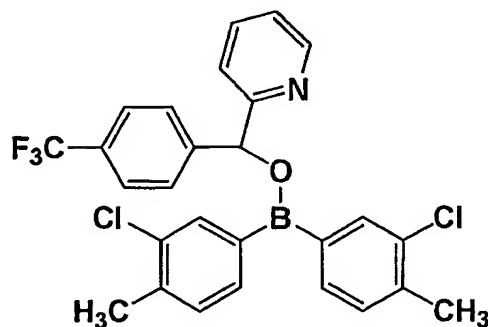


TLC : R_f 0.25 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CD₃OD) : δ 6.7-7.6 (13H, m), 6.22 (1H, d, J=3 Hz), 2.35 (6H, s)。

5 実施例 4 (39)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-トリフルオロ
メチルフェニル) -1- (2-ピリジル) メチル

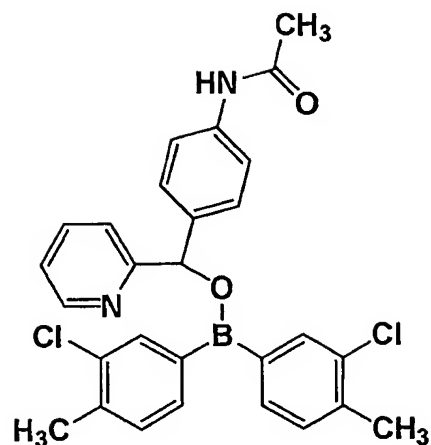


TLC : R_f 0.57 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

10 NMR(CDCl₃) : δ 8.41 (1H, d, J=5 Hz), 7.97 (1H, t, J=8 Hz), 7.60- 7.75 (4H, m),
7.57 (1H, t, J=5 Hz), 7.43 (1H, s), 7.20-7.30 (3H, m), 7.10-7.20 (3H, m), 6.12 (1H, s),
2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s)。

実施例 4 (40)

15 ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-アセチルアミ
ノ) フェニル-1- (2-ピリジル) メチル



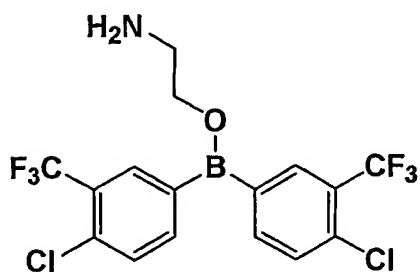
TLC : R_f 0.13 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 8.36 (1H, d, J=5 Hz), 7.94 (1H, t, J=8 Hz), 7.63 (1H, s), 7.35-7.55 (6H, m), 7.24 (2H, d, J=4 Hz), 7.23 (1H, t, J=8 Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 6.04

5 (1H, s), 2.32 (6H, s), 2.11 (3H, s)。

実施例 4 (41)

ビス (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル



10

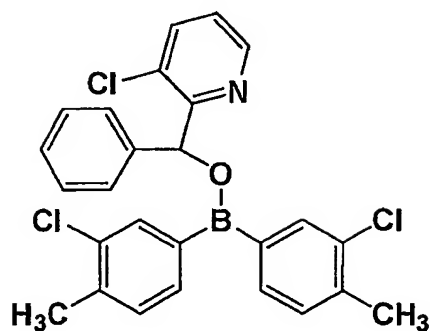
TLC : R_f 0.26 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.82 (2H, s), 7.64 (2H, d, J=8 Hz), 7.50 (2H, d, J=8 Hz), 6.30-6.55 (2H, br), 3.78 (2H, t, J=7 Hz), 2.89 (2H, t, J=7 Hz)。

15 実施例 4 (42)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(3-クロロピリジ

ン-2-イル) -1-フェニルメチル

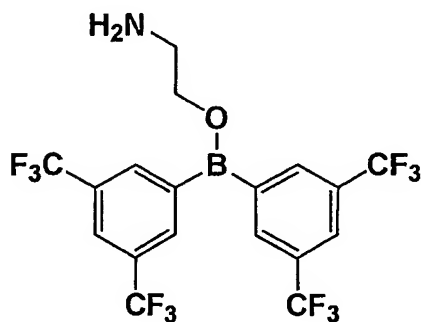


TLC: R_f 0.56 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) ;

NMR(CDCl₃): δ 8.39 (1H, d, J=5 Hz), 7.93 (1H, d, J=8 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8, 5 Hz), 7.10-7.45 (11H, m), 6.24 (1H, s), 2.35 (6H, s)。

実施例4 (43)

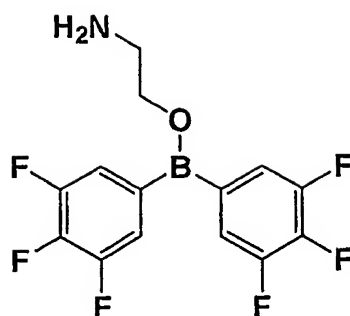
ビス(3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル)ホウ酸 2-アミノエチル



NMR(DMSO-d₆): δ 8.03 (4H, s), 7.75 (2H, s), 6.5-6.7 (2H, br), 3.83 (2H, t, J=6 Hz), 2.81 (2H, t, J=6 Hz)。

実施例4 (44)

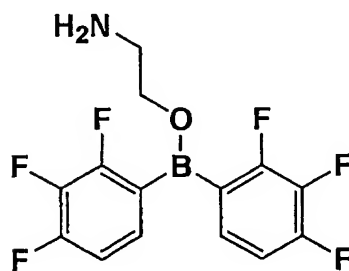
ビス(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル



NMR(DMSO- d_6) : δ 7.0-7.2 (4H, m), 6.2-6.4 (2H, br), 3.74 (2H, t, $J=6$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=6$ Hz)。

5 実施例 4 (45)

ビス (2, 3, 4-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル

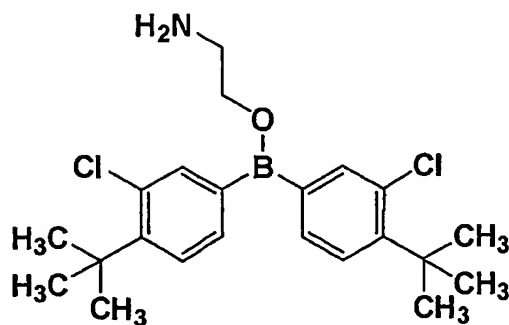


NMR(DMSO- d_6) : δ 7.08 (2H, d, $J=4$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=4$ Hz), 6.45- 6.65 (2H, br), 3.73 (2H, t, $J=6$ Hz), 2.91 (2H, t, $J=6$ Hz)。

10

実施例 4 (46)

ビス (3-クロロ-4-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル

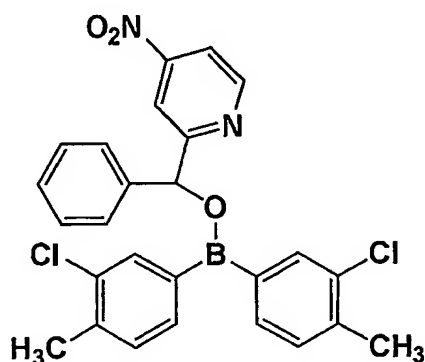


TLC : R f 0.08 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃-CD₃OD): δ 7.37 (2H, s), 7.30 (2H, d, J=8 Hz), 7.15 (2H, d, J=8 Hz), 3.82 (2H, t, J=7 Hz), 2.85 (2H, t, J=7 Hz), 1.44 (18H, s)。

5 実施例 4 (47)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-ニトロピリジン-2-イル) -1-フェニルメチル

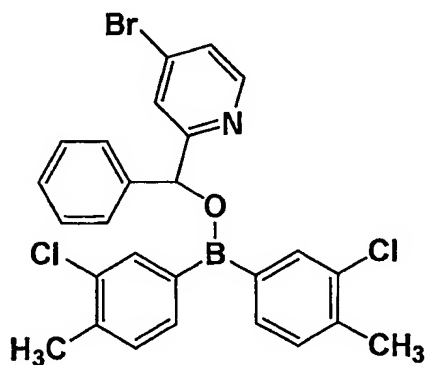


TLC : R f 0.68 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

10 NMR(CDCl₃): δ 8.64 (1H, d, J=6 Hz), 8.25 (1H, dd, J=6, 2 Hz), 7.93 (1H, s), 7.4-7.6 (6H, m), 7.26 (2H, s), 7.1-7.2 (3H, m), 6.17 (1H, s), 2.33 (6H, s)。

実施例 4 (48)

15 ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-ブロモピリジン-2-イル) -1-フェニルメチル

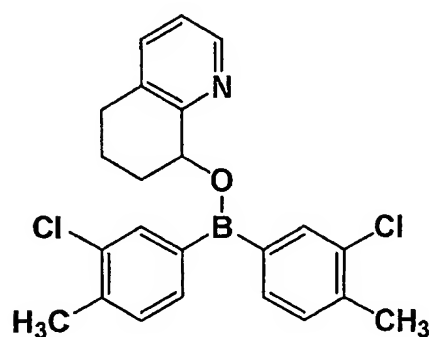


TLC : Rf 0.68 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 8.18 (1H, d, J=5 Hz), 7.66 (1H, d, J=5 Hz), 7.35- 7.55 (7H, m), 7.1-7.3 (5H, m), 6.03 (1H, s), 2.33 (6H, s)。

5 実施例 4 (49)

ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル

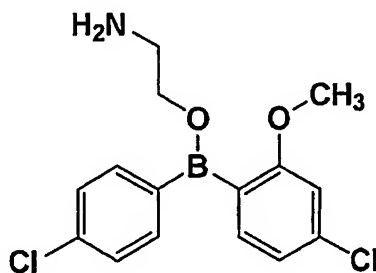


TLC : Rf 0.41 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

10 NMR(CDCl₃) : δ 8.11 (1H, d, J=6 Hz), 7.72 (1H, d, J=8 Hz), 7.39 (1H, dd, J=8, 6 Hz), 7.0-7.3 (6H, m), 4.84 (1H, dd, J=10, 6 Hz), 2.70-3.05 (2H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.10-2.25 (1H, m), 1.7-2.0 (2H, m)。

実施例 4 (50)

15 (4-クロロフェニル) (4-クロロ-2-メトキシフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル



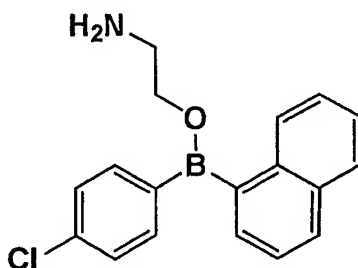
T L C : R f 0.32 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(5drops)) : δ 7.42 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.33 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.14 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz), 6.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 5.90 (1H, bs), 5.72 (1H, bs), 3.95 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.18-2.80 (3H, m)。

5

実施例 4 (5 1)

(4-クロロフェニル) (1-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル

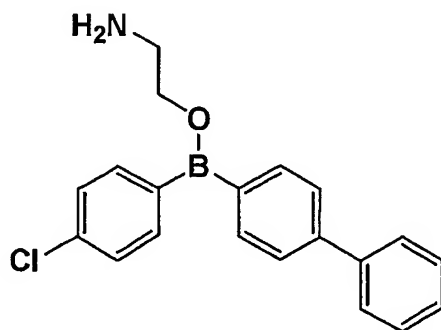


T L C : R f 0.25 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

10 NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(10drops)) : δ 8.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.74 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.70-7.55 (2H, m), 7.38 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.45-7.16 (3H, m), 7.05 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.52-6.00 (2H, bs), 4.12-3.64 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.98 (2H, m)。

実施例 4 (5 2)

15 (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) ホウ酸 2-アミノエチル

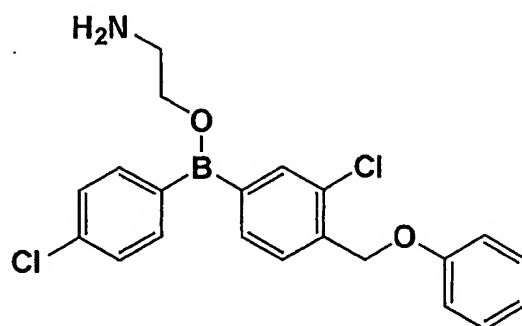


T L C : R f 0.25 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(3drops)) : δ 7.62-7.25 (11H, m), 7.22 (2H, d, J=7.5 Hz), 5.06 (2H, bs), 3.98 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.02 (2H, bs)。

実施例 4 (53)

- 5 (4-クロロフェニル) (3-クロロ-4-フェノキシメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル



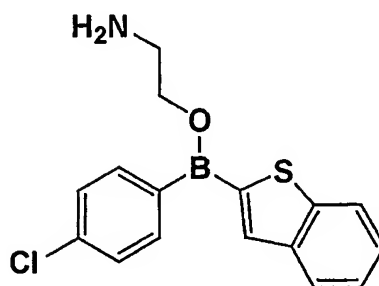
TLC : R_f 0.34 (アセトニトリル : 水 = 2 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.90-6.88 (12H, m), 5.14 (2H, s), 3.90 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.98 (2H, bs)。

10

実施例 4 (54)

- (4-クロロフェニル) (ベンゾチアゾール-2-イル) ホウ酸 2-アミノエチル



15

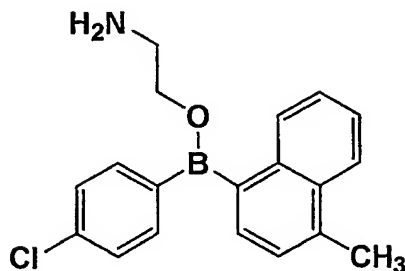
TLC : R_f 0.35 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(10drops)) : δ 7.75 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.72-7.48 (3H, m),

7.42 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.30-7.06 (4H, m), 5.98 (2H, bs), 4.20-3.88 (2H, m)。

実施例 4 (55)

(4-クロロフェニル) (4-メチルナフチル-1-イル) ホウ酸 2-ア
5 ミノエチル

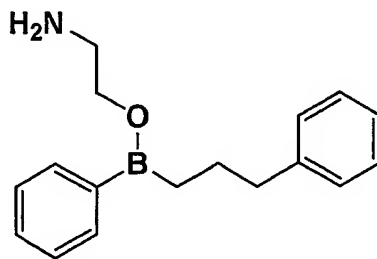


TLC: Rf 0.34 (アセトニトリル:水=3:1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(10drops)): δ 8.21 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.35 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.32-7.12 (3H, m), 7.05 (2H, d, J=7.5 Hz), 6.32 (2H, bs), 4.08-3.65 (2H, bm), 2.94 (2H, bs), 2.60 (3H, s)。
10

実施例 4 (56)

(3-フェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル

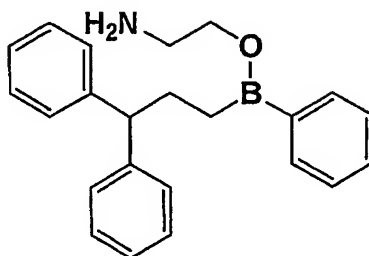


15 TLC: Rf 0.58 (アセトニトリル:水=2:1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(2drops)): δ 7.40-7.05 (9H, m), 3.62 (2H, m), 2.78-2.50 (4H, m), 1.98-1.78 (2H, m), 0.82 (2H, t, J=8.0 Hz)。

実施例 4 (57)

(3, 3-ジフェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル

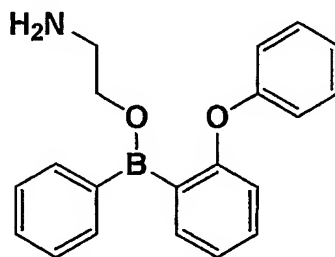


TLC : R f 0.64 (アセトニトリル : 水 = 2 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(1drops)) : δ 7.38-7.02 (15H, m), 4.16 (2H, bs), 3.92 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.58 (1H, m), 2.82 (2H, bs), 1.85 (2H, m), 0.50 (2H, m)。

実施例 4 (58)

(2-フェノキシフェニル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル

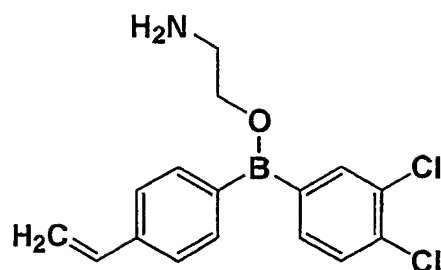


10 TLC : R f 0.54 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃, CDCl₃+d₆-DMSO(2drops)) : δ 7.79-7.42 (3H, m), 7.39-7.24 (2H, m), 7.23-6.96 (8H, m), 6.68 (1H, d, J=8.5 Hz), 5.32 (2H, bs), 3.94 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.99 (2H, tt, J=6.5, 6.5 Hz)。

15 実施例 4 (59)

(4-ビニルフェニル) (3, 4-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル



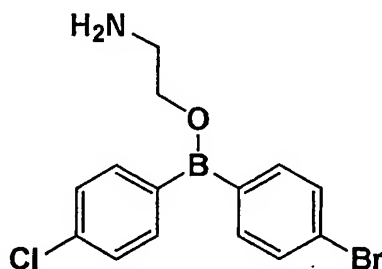
T L C : R f 0.34 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃+d₆-DMSO(10%)) : δ 7.88 (2H, s), 7.74-6.95 (7H, m), 6.60 (1H, m), 5.62 (1H, dd, J=17, 16 Hz), 5.04 (1H, dd, J=17, 11 Hz), 3.90 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.88

5 (2H, t, J=6.5 Hz)。

実施例 4 (60)

(4-ブロモフェニル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル

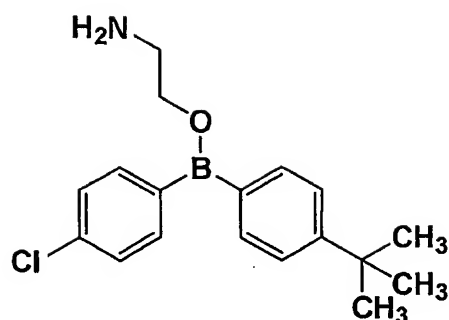


10 T L C : R f 0.55 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(CDCl₃(10%)+d₆-DMSO): δ 7.38 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.31 (4H, m), 7.14 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.12 (2H, bs), 3.80 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.82 (2H, tt, J=6.5, 6.0 Hz)。

実施例 4 (61)

15 (4-クロロフェニル) (4-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル

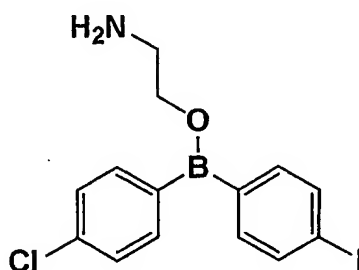


TLC : Rf 0.35 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.38 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.27 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.12 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.05 (2H, d, J=7.5 Hz), 6.04-5.60 (2H bs), 3.79 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.83 (2H, t, J=6.0 Hz), 1.18 (9H, s)。

実施例 4 (6 2)

(4-クロロフェニル) (4-ヨードフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル

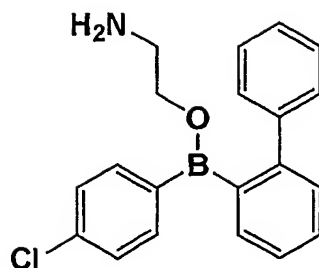


10 TLC : Rf 0.58 (アセトニトリル : 水 = 2 : 1, reverse phase) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 7.49 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.18 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.14 (2H, bs), 3.73 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.82 (2H, tt, J=6.5, 6.0 Hz)。

15 実施例 4 (6 3)

(4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-2-イル) ホウ酸 2-アミノエチル



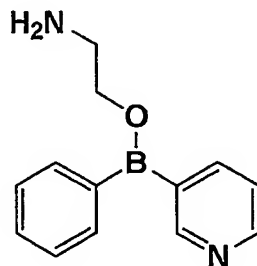
T L C : R f 0.36 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR(DMSO- d_6) : δ 7.69 (1H, d, J=7 Hz), 7.1-7.3 (5H, m), 6.9-7.1 (7H, m), 5.6-5.8 (2H, br), 3.49 (2H, t, J=6 Hz), 2.69 (2H, t, J=6 Hz)。

5

実施例 4 (6 4)

(3 - ピリジル) フェニルホウ酸 2 - アミノエチル

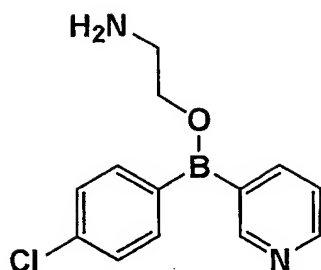


T L C : R f 0.09 (酢酸エチル : メタノール = 1 : 1 , borinic acid) ;

10 NMR(DMSO- d_6) : δ 8.50 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=4 Hz), 7.68 (1H, d, J=7 Hz), 7.36 (2H, d, J=8 Hz), 7.0-7.2 (4H, m), 6.05-6.25 (2H, br), 3.75 (2H, t, J=7 Hz), 2.85 (2H, t, J=7 Hz)。

実施例 4 (6 5)

15 (3 - ピリジル) (4 - クロロフェニル) ホウ酸 2 - アミノエチル



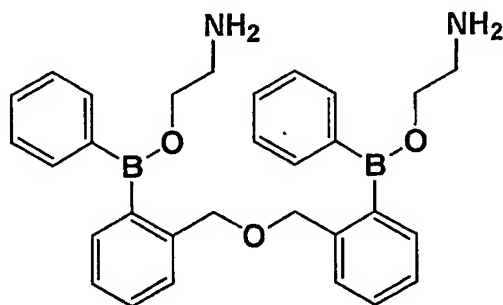
TLC : R f 0.09 (酢酸エチル : メタノール = 1 : 1 , borinic acid) ;

NMR(DMSO- d_6) : δ 8.43 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=5 Hz), 7.57 (1H, d, J=8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8 Hz), 7.12 (2H, d, J=8 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8, 5 Hz), 6.0-6.3 (2H, br),

5 3.68 (2H, t, J=7 Hz), 2.76 (2H, t, J=7 Hz)。

実施例 4 (66)

ビス [2- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] エーテル

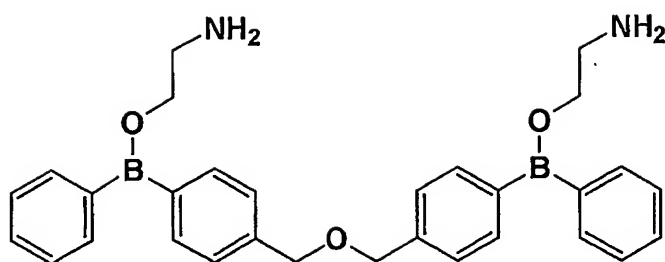


10 TLC : R f 0.33 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1 , reverse phase) ;

NMR($CDCl_3$) : δ 7.41 (2H, d, J=5 Hz), 7.10-7.25 (16H, m), 4.7-4.9 (4H, br), 4.42 (4H, s), 3.68 (4H, t, J=6 Hz), 2.4-2.6 (4H, br)。

実施例 4 (67)

15 ビス [4- ((2-アミノエトキシ) フェニルボリル) ベンジル] エーテル



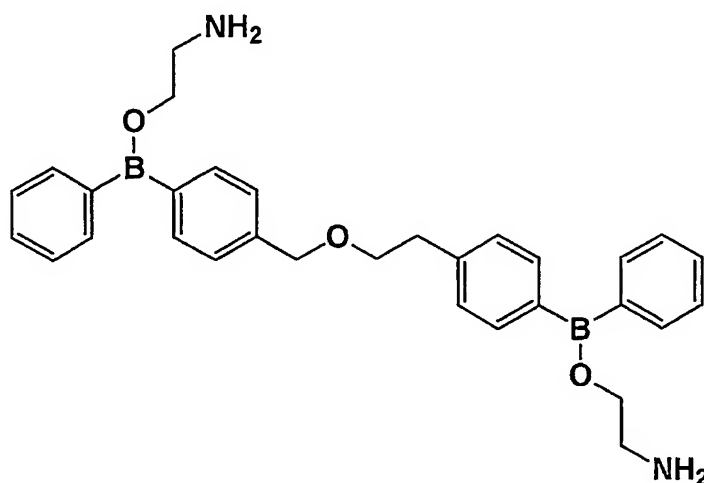
TLC : R_f 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 7.40-7.29 (m, 8H), 7.16-6.96 (m, 10H), 6.03 (bt, J = 7.0 Hz, 4H), 4.36 (s, 4H), 3.74 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.80 (qnt, J = 7.0 Hz, 4H)。

5

実施例 4 (68)

[4- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] [2- [4- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] フェニル] エチル] エーテル

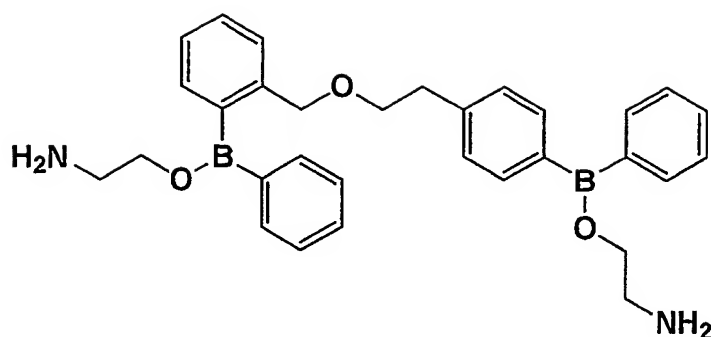


10 TLC : R_f 0.38 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃-CD₃OD) : δ 7.0-7.2 (18H, m), 4.43 (2H, s), 3.80 (4H, t, J=7 Hz), 3.65 (2H, t, J=7 Hz), 2.84 (2H, t, J=7 Hz), 2.75 (4H, t, J=7 Hz)。

実施例 4 (69)

15 [2- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] [2- [4- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] フェニル] エチル] エーテル



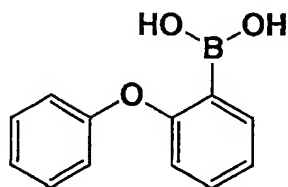
TLC : R_f 0.36 (アセトニトリル : 水 = 3 : 1, reverse phase) ;

NMR(CDCl₃) : δ 6.9-7.5 (18H, m), 4.3-4.5 (2H, br), 4.22 (2H, s), 3.78 (2H, t, J=7 Hz), 3.68 (2H, t, J=6 Hz), 3.34 (2H, t, J=7 Hz), 2.79 (4H, t, J=6 Hz), 2.4-2.6 (2H, br),

5 1.83 (2H, br)。

参考例 3

2-フェノキシフェニルボロン酸

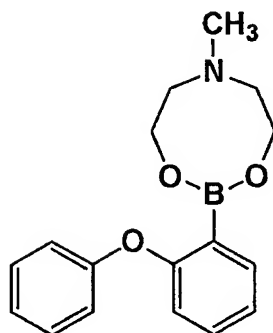


- 10 ジフェニルエーテル (0.85 g) を無水テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、0℃に冷却した。反応混合物にn-ブチルリチウム (1.6M、3.1ml) を滴下し、同温度にて30分間攪拌した。反応混合物にホウ酸トリメチル (0.68 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留
- 15 去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5 → 1 : 3) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (304 mg) を得た。

TLC : R_f 0.57 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) 。

参考例 4

6-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)-1,3,6,2-ジオキシアザボロカン

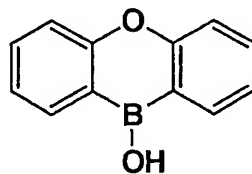


- 5 参考例 3 で製造した化合物 (304 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、ジエタノールアミン (169 mg) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物 (403 mg) を得た。
NMR(CDCl₃) : δ 7.76 (1H, dd, J=7, 3 Hz), 6.7-7.3 (8H, m), 4.01 (2H, t, J=7 Hz), 3.92 (2H, t, J=7 Hz), 3.13 (4H, t, J=7 Hz), 2.64 (3H, s)。

10

実施例 5

10H-フェノキサボリン-10-オール



- 参考例 4 で製造した化合物 (0.43 g) を無水テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、 -78°C に冷却した。アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウム (1.6 M, 0.88 ml) を滴下し、同温度にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物にホウ酸トリメチル (0.18 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-ジイソプロピルエーテルか

ら再結晶して、以下の物性値を有する本発明化合物（87mg）を得た。

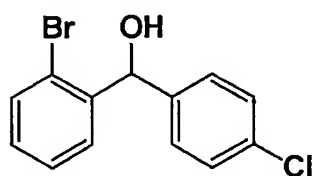
TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.09 (2H, d, J=8 Hz), 7.58 (2H, t, J=8 Hz), 7.32 (2H, d, J=8 Hz), 7.22 (2H, t, J=8 Hz)。

5

参考例5

1-(4-クロロフェニル)-1-(2-ブロモフェニル)メタノール



- 2-ブロモベンズアルデヒド (1ml) をジエチルエーテル (20ml) に溶解し、-78℃に冷却した。反応混合物に4-クロロフェニルマグネシウムブロミド (1Mジエチルエーテル溶液、9ml) を加え、同温度にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (2.50g) を得た。

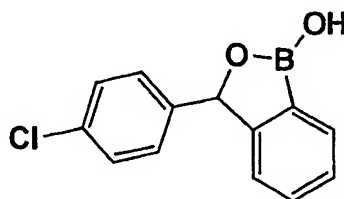
15

TLC: Rf 0.62 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3)。

参考例6

- 3-(4-クロロフェニル)-2,1-ベンゾキサボロール-1(3H)-オール

20



参考例 5 で製造した化合物 (508 mg) をジエチルエーテル (4 ml) に溶解し、0℃に冷却した。反応混合物に *n*-ブチルリチウム (1.6Mヘキサン溶液、2.5 ml) を滴下し、同温度にて 30 分間攪拌した。反応混合物にホウ酸トリブチル (0.70 ml) を -78℃にて加え、室温にて 3 時間攪拌した。

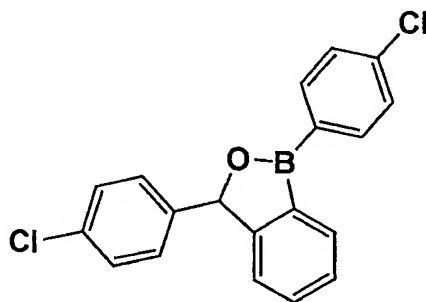
- 5 反応混合物に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒 (1 : 1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (385 mg) を得た。

TLC : R_f 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2)。

10

実施例 6

1, 3-ビス (4-クロロフェニル) -1, 3-ジヒドロ-2, 1-ベンゾキサボロール



- 15 参考例 6 で製造した化合物 (231 mg) を無水テトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、-78℃に冷却した。混合物に 4-クロロフェニルマグネシウムブロミド (1Mジエチルエーテル溶液、1.5 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、ジイソプロピルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、溶媒を留去して得られた残渣を
- 20 シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (151 mg) を得た。

TLC : R_f 0.65 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 8.16 (3H, m), 7.46 (4H, m), 7.38-7.18 (5H, m), 6.40 (1H, s)。

製剤例 1

- 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

5	・ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-シクロヘキシルアミノエチル 5.0 g
	・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 0.2 g
	・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1 g
	10 ・微結晶セルロース 4.7 g

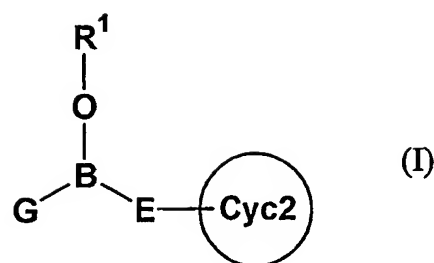
製剤例 2

- 以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

・ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-シクロヘキシルアミノエチル 2.0 g
・マンニトール 20 g
・蒸留水 500 ml

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



- 5 (式中、 R^1 は(1)水素原子、
 (2) $-(CH_2)_n-NR^2R^3$ (基中、 n は1～3の整数を表わし、
 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル、C5～6
 の単環炭素環、C5～6の単環炭素環が置換したC1～4アルキル、または
 5～6員の単環複素環を表わし、
- 10 $-(CH_2)_n-$ 中の炭素原子は、1～2個の R^4 で置換されていてもよく、さ
 らに該炭素環および複素環は1～2個の R^7 で置換されていてもよく、
 R^4 は(a) C1～8アルキル、(b)カルボキシル、(c) C1～4アルコキシカル
 ボニル、(d)ケト、(e) C5～6の単環炭素環、(f)グアニジノ(C1～2)ア
 ルキル、(g) C5～6の単環炭素環で置換されているC1～6アルキル、(h)
- 15 4-クロロフェノキシで置換されているC1～2アルキル、または(i)ジ(C
 1～4アルキル)アミノで置換されているC1～4アルキルを表わす。)、
 (3) C5～6の単環炭素環で置換されているC1～6アルキルあるいはC
 2～6アルケニルを表わし、該炭素環は1～5個の R^7 で置換されていてもよ
 く、さらに該C1～6アルキルあるいはC2～6アルケニルは1～2個の R^1
- 20 0 で置換されていてもよく、
 (4) 5～6員の単環複素環で置換されているC1～6アルキルあるいはC
 2～6アルケニルを表わし、該複素環は1～5個の R^7 で置換されていてもよ
 く、さらに該C1～6アルキルあるいはC2～6アルケニルは1～2個の R^1

⁰で置換されていてもよく、

R¹⁰はC 1～4アルキルまたはC 2～4アルケニルを表わし、

(5) -CHR⁵R⁶ (基中、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して、

(i) C 5～6の単環炭素環、

5 (ii) 5～6員の単環複素環、

(iii) C 5～6の単環炭素環で置換されているC 1～6アルキルあるいはC 2～6アルケニル、または

(iv) 5～6員の単環複素環で置換されているC 1～6アルキルあるいはC 2～6アルケニルを表わし、

10 さらに該炭素環および複素環は1～5個のR⁷で置換されていてもよい。)、
または

(6) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イルを表わし、

R⁷は(a) C 1～4アルキル、(b) C 1～4アルコキシ、(c)ハロゲン原子、(d) CF₃、(e)ニトロ、(f) C 5～6の単環炭素環、(g) C 5～6の単環炭素環が

15 置換したC 1～4アルキル、(h)アミノ、(i) -NHCO (C 1～4アルキル)、
または(j) C 1～4アルコキシカルボニルを表わし、

GはCyc 1またはヒドロキシを表わし、

Cyc 1は、C 5～10の単環あるいは二環の炭素環、または5～10員の単環あるいは二環の複素環を表わし、該炭素環および複素環は1～5個のR⁸

20 で置換されていてもよく、

Cyc 2は、C 5～10の単環あるいは二環の炭素環、または5～10員の単環あるいは二環の複素環を表わし、該炭素環および複素環は1～5個のR⁹で置換されていてもよく、

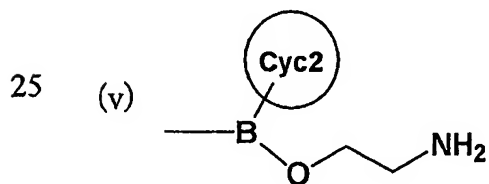
R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、

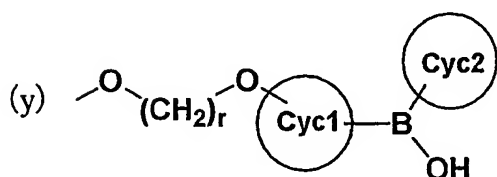
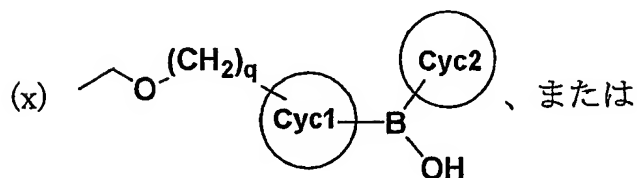
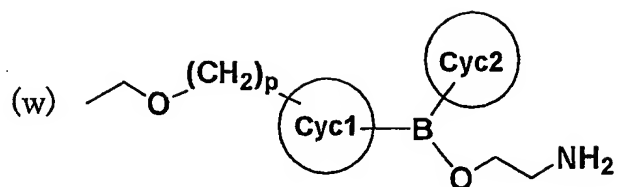
25 (a) C 1～4アルキル、

(b) C 2～4アルケニル、

(c) C 1～4アルコキシ、

- (d) ハロゲン原子、
 (e) $-CF_3$ 、
 (f) C 1～4 アルキルチオ、
 (g) アミノ、
 5 (h) (C 1～4 アルキル) アミノ、
 (i) ジ (C 1～4 アルキル) アミノ、
 (j) ホルミル、
 (k) フェニル、
 (l) フェノキシ、
 10 (m) ヒドロキシ (C 1～2) アルキル、
 (n) (C 5～10 の単環あるいは二環の炭素環) $-O-$ (C 1～2) アルキル、
 (o) C 1～4 アルコキシカルボニルビニル、
 (p) $-O-$ (C 1～2 アルキレン) $-$ フェニル (該フェニルは 1～3 個の C 1～4 アルコキシで置換されてもよい。)、 $-O-CONH-$ フェニル (該フェニルは 1～3 個の C 1～4 アルキル、ニトロまたは C 1～4 アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。)、あるいは $-O-CONH-$ (C 1～4) アルキル (該アルキルは 1～3 個の C 1～4 アルキル、カルボキシルまたは C 1～4 アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。) から選ばれる基によって置換されている C 1～2 アルキル、
 15 (q) フェニルチオ、
 (r) $-CON(C 1～4 アルキル)_2$ 、
 (s) $-SO_2N(C 1～4 アルキル)_2$ 、
 (t) C 1～4 アルコキシ (C 1～2) アルキル、
 (u) C 1～4 アルコキシカルボニルオキシ (C 1～2) アルキル、
 20





を表わし、

- 5 R^8 及び R^9 中の炭素環、フェニル、c y c 1 および c y c 2 は 1 ～ 2 個の R^7 で置換されていてもよく、また R^8 と R^9 は一緒になって $-O-$ を表わしてもよく、さらに R^9 と R^{10} は一緒になって単結合を表わしてもよく、

p は 1 ～ 4 の整数を表わし、

q は 1 ～ 4 の整数を表わし、

- 10 r は 1 ～ 4 の整数を表わし、

E は単結合または C 5 ～ 6 の単環炭素環で置換されているかあるいは無置換の C 1 ～ 4 アルキレンを表わす。

ただし、(2-アミノエトキシ)ジフェニルボランを除く。)で示されるホウ素化合物またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する細胞内カルシウム

- 15 ウム濃度上昇抑制剤。

2. 内因性カルシウムの放出および／または容量性カルシウム流入を抑制することを特徴とする請求の範囲 1 記載の細胞内カルシウム濃度上昇抑制剤。

3. テトラフェニルジボロキシドを有効成分として含有し、容量性カルシウム流入抑制することを特徴とする細胞内カルシウム濃度上昇抑制剤。

4. 一般式 (I) で示されるホウ素化合物が、

- 5 (1) (3-クロロ-4-メチルフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
- (2) (2-ジエチルアミノカルボニルフェニル) フェニルホウ酸、
- (3) (4-クロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
- (4) (4-クロロフェニル) (4-(4-メトキシベンジルオキシメチル)フェニル) ホウ酸、
- 10 (5) (4-クロロフェニル) [4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-1-イルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- (6) (4-クロロフェニル) [4-(2-フェニルエトキシ) メチルフェニル] ホウ酸、
- 15 (7) (4-クロロフェニル) [4-(シクロヘキシルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- (8) (4-クロロフェニル) [4-(ブトキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- (9) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) [4-(ベンジルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
- 20 (10) (4-クロロフェニル) (3-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
- (11) (3, 5-ジクロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
- (12) (4-ブロモフェニル) (4-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
- 25 (13) (4-クロロフェニル) [4-(2-(フェニルアミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、

- (14) (4-クロロフェニル) [4-(2-(メトキシカルボニルオキシ)エチル)フェニル] ホウ酸、
- (15) (4-クロロフェニル) [4-(2-(2-メチル-4-ニトロフェニル)アミノカルボニルオキシ)エチル)フェニル] ホウ酸、
- 5 (16) (4-クロロフェニル) [4-(2-(3,5-ジ(メトキシカルボニル)フェニル)アミノカルボニルオキシ)エチル)フェニル] ホウ酸、
- (17) (4-クロロフェニル) [4-(2-(1-エトキシカルボニル-2-メチルプロピルカルバモイルオキシ)エチル)フェニル] ホウ酸、
- (18) ビス [2-(ヒドロキシフェニルボリル)ベンジル] エーテル、
- 10 (19) 1,4-ビス (4-(ヒドロキシフェニルボリル)フェノキシ)ブタン、
- (20) ビス [4-(ヒドロキシフェニルボリル)ベンジル] エーテル、
- (21) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸、
- (22) ビス [4-(2-(メトキシカルボニル)ビニル)フェニル] ホウ酸、
- (23) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-シクロヘキシル
- 15 アミノエチル、
- (24) ビス (4-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (25) ジシクロペンチルホウ酸 2-アミノエチル、
- (26) ビス (4-クロロ-2-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (27) ビス (4-ジメチルアミノスルホニルフェニル) ホウ酸 2-アミノエ
- 20 チル、
- (28) ビス (2-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (29) ビス (4-クロロ-3-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (30) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (31) ビス (3,5-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 25 (32) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ピリジルメチル、
- (33) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ジメチルアミノエチル、

- (34) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-2-アミノエチル、
- (35) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(フェニルアミノ) エチル、
- 5 (36) ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-4-グアニジノ-1-オキソブチル、
- (37) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ベンジルアミノ) エチル、
- (38) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (3-ベンジル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル、
- 10 (39) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-フェニル-2-アミノエチル、
- (40) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ピペラジン-1-イル) エチル、
- 15 (41) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ブチルアミノ) エチル、
- (42) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-(2-ピリジル) メチル、
- (43) ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-2-(メトキシカルボニル) エチル、
- 20 (44) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-ベンジル-2-(メチルアミノ) エチル、
- (45) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-アミノエチル、
- 25 (46) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(4-クロロフェノキシメチル) -2-(メチルアミノ) エチル、
- (47) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-

- (1- (エトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルアミノ) エチル、
- (48) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (メチルアミノ
メチル) ノニル、
- (49) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 3-フェニル-1-
- 5 (2-ピリジル) プロピル、
- (50) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 シス-3-フェニル
-1- (2-ピリジル) -2-プロペニル、
- (51) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (5-メチルイ
ミダゾール-4-イル) -1-フェニルメチル、
- 10 (52) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (2-イミダゾ
リル) -1-フェニルメチル、
- (53) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (2-ピリジル)
エチル、
- (54) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (2-ピリジル)
- 15 -2-プロペニル、
- (55) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-1- (2
-ピリジル) エチル、
- (56) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-
(2-アミノフェニル) メチル、
- 20 (57) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1 S, 2 R) -1,
2-ジフェニル-2-アミノエチル、
- (58) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1 R, 2 S) -1,
2-ジフェニル-2-アミノエチル、
- (59) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-
- 25 (ピラジン-2-イル) メチル、
- (60) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (ジメチルアミ
ノメチル) -2-ジメチルアミノエチル、

- (61) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (ピラゾール-3-イル) -1-フェニルメチル、
- (62) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1- (2-ピリジル) メチル、
- 5 (63) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-アセチルアミノ) フェニル-1- (2-ピリジル) メチル、
- (64) ビス (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (65) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (3-クロロピ
- 10 リジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (66) ビス (3, 5-ジ (トリフルオロメチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (67) ビス (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (68) ビス (2, 3, 4-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 15 (69) ビス (3-クロロ-4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (70) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-ニトロピリジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (71) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-ブロモピ
- 20 リジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (72) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル、
- (73) (4-クロロフェニル) (4-クロロ-2-メトキシフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 25 (74) (4-クロロフェニル) (1-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (75) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) ホウ酸 2-アミノエチル、

- (76) (4-クロロフェニル) (3-クロロ-4-フェノキシメチルフェニル)
ホウ酸 2-アミノエチル、
- (77) (4-クロロフェニル) (ベンゾチアゾール-2-イル) ホウ酸 2-
アミノエチル、
- 5 (78) (4-クロロフェニル) (4-メチルナフチル-1-イル) ホウ酸 2-
アミノエチル、
- (79) (3-フェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (80) (3, 3-ジフェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (81) (2-フェノキシフェニル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- 10 (82) (4-ビニルフェニル) (3, 4-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-ア-
ミノエチル、
- (83) (4-ブロモフェニル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエ-
チル、
- (84) (4-クロロフェニル) (4-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル)
15 ホウ酸 2-アミノエチル、
- (85) (4-クロロフェニル) (4-ヨードフェニル) ホウ酸 2-アミノエ-
チル、
- (86) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-2-イル) ホウ酸 2-
アミノエチル、
- 20 (87) (3-ピリジル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (88) (3-ピリジル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (89) ビス [2- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] エー-
テル、
- (90) ビス [4- ((2-アミノエトキシ) フェニルボリル) ベンジル] エー-
25 テル、
- (91) [4- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] [2- [4-
- [(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] フェニル] エチル] エーテル、

- (92) [2-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]ベンジル][2-[4-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]フェニル]エチル]エーテル、
- (93) 10H-フェノキサボリン-10-オール、
- (94) 1,3-ビス(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2,1-ベンゾキサボロール、
- (95) ビスフェニルホウ酸 2,2-ジメチル-2-アミノエチル、
- (96) ビスフェニルホウ酸 2-ピリジルメチル、
- (97) ビス(2-メチルフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (98) ビス(4-クロロフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- 10 (99) (2-メトキシフェニル)ボロン酸、
- (100) (4-トリフルオロメチルフェニル)ボロン酸、
- (101) (2-フェニルチオフェニル)ボロン酸、
- (102) ビス(1-ナフチル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (103) ビス(4-フルオロフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- 15 (104) ビス(3-メチルフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (105) ビス(1,1'-ビフェニル-4-イル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (106) ビス(3-クロロフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (107) ビス(4-メチルチオフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- (108) ビス(3-トリフルオロメチルフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、
- 20 (109) (4-クロロフェニル)フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (110) ビス(3,4-ジクロロフェニル)ホウ酸 2-アミノエチル、または
- (111) p-フェニレンビス(フェニルホウ酸) ビス(2-アミノエチル)
- である請求の範囲1に記載の細胞内カルシウム濃度上昇抑制剤。

25

5. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示されるホウ素化合物またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する血小板凝集、心臓または脳における

虚血性疾患、免疫不全症、アレルギー疾患、気管支喘息、高血圧、脳血管れん縮、種々の腎疾患、膵炎またはアルツハイマー病の予防および／または治療剤。

- 5 6. (1) (3-クロロ-4-メチルフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
 (2) (2-ジエチルアミノカルボニルフェニル) フェニルホウ酸、
 (3) (4-クロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
 (4) (4-クロロフェニル) (4-(4-メトキシベンジルオキシメチル)
10 フェニル) ホウ酸、
 (5) (4-クロロフェニル) [4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-1-イルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
 (6) (4-クロロフェニル) [4-(2-フェニルエトキシ) メチルフェニル] ホウ酸、
15 (7) (4-クロロフェニル) [4-(シクロヘキシルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
 (8) (4-クロロフェニル) [4-(ブトキシメチル) フェニル] ホウ酸、
 (9) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) [4-(ベンジルオキシメチル) フェニル] ホウ酸、
20 (10) (4-クロロフェニル) (3-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
 (11) (3, 5-ジクロロフェニル) (4-ベンジルオキシメチルフェニル) ホウ酸、
 (12) (4-ブロモフェニル) (4-(ベンジルオキシメチル) フェニル) ホウ酸、
25 (13) (4-クロロフェニル) [4-(2-(フェニルアミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、

- (14) (4-クロロフェニル) [4-(2-(メトキシカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (15) (4-クロロフェニル) [4-(2-(2-メチル-4-ニトロフェニル) アミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- 5 (16) (4-クロロフェニル) [4-(2-(3, 5-ジ(メトキシカルボニル) フェニル) アミノカルボニルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (17) (4-クロロフェニル) [4-(2-(1-エトキシカルボニル-2-メチルプロピルカルバモイルオキシ) エチル) フェニル] ホウ酸、
- (18) ビス [2-(ヒドロキシフェニルボリル) ベンジル] エーテル、
- 10 (19) 1, 4-ビス (4-(ヒドロキシフェニルボリル) フェノキシ) ブタン、
- (20) ビス [4-(ヒドロキシフェニルボリル) ベンジル] エーテル、
- (21) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸、
- (22) ビス [4-(2-(メトキシカルボニル) ビニル) フェニル] ホウ酸、
- (23) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-シクロヘキシル
- 15 アミノエチル、
- (24) ビス (4-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (25) ジシクロペンチルホウ酸 2-アミノエチル、
- (26) ビス (4-クロロ-2-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (27) ビス (4-ジメチルアミノスルホニルフェニル) ホウ酸 2-アミノエ
- 20 チル、
- (28) ビス (2-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (29) ビス (4-クロロ-3-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (30) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (31) ビス (3, 5-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 25 (32) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ピリジルメチル、
- (33) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-ジメチルアミノエチル、

- (34) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-2-アミノエチル、
- (35) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(フェニルアミノ) エチル、
- 5 (36) ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-4-グアニジノ-1-オキソブチル、
- (37) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ベンジルアミノ) エチル、
- (38) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (3-ベンジル-1,
- 10 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル、
- (39) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-フェニル-2-アミノエチル、
- (40) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ピペラジン-1-イル) エチル、
- 15 (41) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 2-(ブチルアミノ) エチル、
- (42) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-(2-ピリジル) メチル、
- (43) ビス (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノ-2-(メトキシカル
- 20 ボニル) エチル、
- (44) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-ベンジル-2-(メチルアミノ) エチル、
- (45) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-アミノエチル、
- 25 (46) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-(4-クロロフェノキシメチル) -2-(メチルアミノ) エチル、
- (47) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-2-

- (1- (エトキシカルボニル) ピペリジーン-4-イルアミノ) エチル、
- (48) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (メチルアミノ
メチル) ノニル、
- (49) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 3-フェニル-1-
- 5 (2-ピリジル) プロピル、
- (50) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 シス-3-フェニル
-1- (2-ピリジル) -2-プロペニル、
- (51) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (5-メチルイ
ミダゾール-4-イル) -1-フェニルメチル、
- 10 (52) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (2-イミダゾ
リル) -1-フェニルメチル、
- (53) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (2-ピリジル)
エチル、
- (54) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (2-ピリジル)
- 15 -2-プロペニル、
- (55) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-メチル-1- (2
-ピリジル) エチル、
- (56) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-
(2-アミノフェニル) メチル、
- 20 (57) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1 S, 2 R) -1,
2-ジフェニル-2-アミノエチル、
- (58) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 (1 R, 2 S) -1,
2-ジフェニル-2-アミノエチル、
- (59) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1-フェニル-1-
- 25 (ピラジーン-2-イル) メチル、
- (60) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (ジメチルアミ
ノメチル) -2-ジメチルアミノエチル、

- (61) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (ピラゾール-3-イル) -1-フェニルメチル、
- (62) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1- (2-ピリジル) メチル、
- 5 (63) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-アセチルアミノ) フェニル-1- (2-ピリジル) メチル、
- (64) ビス (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (65) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (3-クロロピ
10 リジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (66) ビス (3, 5-ジ (トリフルオロメチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (67) ビス (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (68) ビス (2, 3, 4-トリフルオロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 15 (69) ビス (3-クロロ-4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (70) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-ニトロピリジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (71) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 1- (4-ブロモピ
20 リジン-2-イル) -1-フェニルメチル、
- (72) ビス (3-クロロ-4-メチルフェニル) ホウ酸 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル、
- (73) (4-クロロフェニル) (4-クロロ-2-メトキシフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 25 (74) (4-クロロフェニル) (1-ナフチル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (75) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-4-イル) ホウ酸 2-アミノエチル、

- (76) (4-クロロフェニル) (3-クロロ-4-フェノキシメチルフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (77) (4-クロロフェニル) (ベンゾチアゾール-2-イル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 5 (78) (4-クロロフェニル) (4-メチルナフチル-1-イル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (79) (3-フェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (80) (3, 3-ジフェニルプロピル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (81) (2-フェノキシフェニル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- 10 (82) (4-ビニルフェニル) (3, 4-ジクロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (83) (4-ブロモフェニル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (84) (4-クロロフェニル) (4-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 15 (85) (4-クロロフェニル) (4-ヨードフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (86) (4-クロロフェニル) (1, 1'-ビフェニル-2-イル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- 20 (87) (3-ピリジル) フェニルホウ酸 2-アミノエチル、
- (88) (3-ピリジル) (4-クロロフェニル) ホウ酸 2-アミノエチル、
- (89) ビス [2-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] エーテル、
- (90) ビス [4-((2-アミノエトキシ) フェニルボリル) ベンジル] エーテル、
- 25 (91) [4-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] ベンジル] [2-[4-[(2-アミノエトキシ) フェニルボリル] フェニル] エチル] エーテル、

- (92) [2-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]ベンジル][2-[4-[(2-アミノエトキシ)フェニルボリル]フェニル]エチル]エーテル、
- (93) 10H-フェノキサボリン-10-オール、および
- (94) 1,3-ビス(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2,1-ベンゾキサボロールから選ばれるホウ素化合物またはそれらの非毒性塩。
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/69, A61P1/18, 7/02, 9/08, 9/10, 9/12, 11/06, 13/12,
25/28, 37/00, 27/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/69, A61P1/18, 7/02, 9/08, 9/10, 9/12, 11/06, 13/12,
25/28, 37/00, 27/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/38140 A2 (CONTRIMMUNE BIOTECHNOLOGY INC.), 16 May, 2002 (16.05.02), (Family: none)	1-5
X	DOBRYDNEVA, Yuliya et al., "2-aminoethoxydiphenyl borate directly inhibits store-operated calcium entry channels in human platelets", Molecular Pharmacology, September 2001, Vol.60, No.3, pages 541 to 552	1-5
X	KUKKONEN, J.P. et al., "2-aminoethoxydiphenyl borate reveals heterogeneity in receptor-activated Ca ²⁺ discharge and store-operated Ca ²⁺ influx", Cell Calcium, August 2001, Vol.30, No.2, pages 117 to 129	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
09 January, 2003 (09.01.03)

Date of mailing of the international search report
28 January, 2003 (28.01.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MISSIAEN, L. et al., "2-Aminoethoxydiphenyl borate affects the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, the intracellular Ca ²⁺ pump and the non-specific Ca ²⁺ leak from the non-mitochondrial Ca ²⁺ stores in permeabilized A7r5 cells", Cell Calcium, February 2001, Vol.29, No.2, pages 111 to 116	1-5
X	WU, Jie et al., "2-Aminoethoxydiphenyl borate modulates kinetics of intracellular Ca ²⁺ signals mediated by inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive Ca ²⁺ stores in single pancreatic acinar cells of mouse", Molecular Pharmacology, 2000, Vol.58, No.6, pages 1368 to 1374	1-5
X	MARUYAMA, Takayuki et al., "2APB, 2-aminoethoxydiphenyl borate, a membrane-penetrable modulator of Ins(1,4,5)P ₃ -induced Ca ²⁺ release", Journal of Biochemistry(Tokyo), 1997, Vol.122, No.3, pages 498 to 505	1-5
X	REILLY, T.M. et al., "Effect of thrombin inhibitors on platelet functions: a comparative analysis of DuP 714 and hirudin", Blood Coagulation & Fibrinolysis, 1992, Vol.3, No.5, pages 513 to 517	1-5
X	CHIU, Anrew T. et al., "Inhibition of thrombin-platelet reactions by DuP714", Biochemical and Biophysical Research Communications, 1991, Vol.179, No.3, page 1500 to 1508	1-5
A	WO 01/27107 A2 (AHMAD, Saleem), 19 April, 2001 (19.04.01), Full text & EP 1224183 A2	1-5
A	WO 00/59880 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 12 October, 2000 (12.10.00), Full text & EP 1165505 A1	1-5
A	US 3397228 A (ARTHUR M. Brownstein), 13 August, 1968 (13.08.68)	4

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions as set forth in claims 1 to 5 relate to the provision of use, i.e., intracellular calcium concentration increase inhibitors and preventives and/or remedies for platelet aggregation, ischemic diseases in the heart or brain, immune deficiency, allergic diseases, bronchial asthma, hypertension, cerebrovascular jerk, various renal diseases, pancreatitis, Alzheimer's disease and so on, on the basis of the finding that the compounds represented by the general formula (I) as set forth in claim 1 inhibit an increase in the intracellular calcium concentration.

In contrast, the invention as set forth in claim 6 relates not to the (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1 to 5

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

compounds represented by the above general formula (I) but the compounds per ce listed in (1) to (94) in claim 6.

From the disclosure of the inventions in the description of the present case, it is recognized that "inventions of novel compounds and inventions of use thereof" and "inventions of novel use of publicly known compounds" are mixed together in the inventions relating to the claims of the present case. Moreover, the compounds listed in (1) to (94) in claim 6 are different from each other and not represented by the so-called "Markush form". Therefore, it cannot be considered that there is a technical relationship between these groups of inventions involving one or more of the same or corresponding "special technical features".

Such being the case, the inventions relating to claims 1 to 5 and the inventions relating respectively to the compounds listed in (1) to (94) in claim 6 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

It is therefore obvious that the inventions of claims 1 to 6 fail to fulfill the requirement of unity of invention.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ A61K31/69, A61P1/18, 7/02, 9/08, 9/10, 9/12, 11/06, 13/12, 25/28, 37/00, 27/04, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ A61K31/69, A61P1/18, 7/02, 9/08, 9/10, 9/12, 11/06, 13/12, 25/28, 37/00, 27/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 02/38140 A2 (CONTRIMMUNE BIOTECHNOLOGY INC) 2002.05.16, 全文 (ファミリーなし)	1-5
X	DOBRYDNEVA, Yuliya et al. "2-aminoethoxydiphenyl borate directly inhibits store-operated calcium entry channels in human platelets", Molecular Pharmacology, September 2001, Vol.60, No.3, pages 541 to 552	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.01.03

国際調査報告の発送日

28.01.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

村上 騎見高



4C 8827

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	KUKKONEN, J. P. et al. "2-aminoethoxydiphenyl borate reveals heterogeneity in receptor-activated Ca ²⁺ discharge and store-operated Ca ²⁺ influx", Cell Calcium, August 2001, Vol. 30, No. 2, pages 117 to 129	1 - 5
X	MISSIAEN, L. et al. "2-Aminoethoxydiphenyl borate affects the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, the intracellular Ca ²⁺ pump and the non-specific Ca ²⁺ leak from the non-mitochondrial Ca ²⁺ stores in permeabilized A7r5 cells", Cell Calcium, february 2001, Vol. 29, No. 2, pages 111 to 116	1 - 5
X	WU, Jie et al. "2-Aminoethoxydiphenyl borate modulates kinetics of intracellular Ca ²⁺ signals mediated by inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive Ca ²⁺ stores in single pancreatic acinar cells of mouse", Molecular Pharmacology, 2000, Vol. 58, No. 6, pages 1368 to 1374	1 - 5
X	MARUYAMA, Takayuki et al. "2APB, 2-aminoethoxydiphenyl borate, a membrane-penetrable modulator of Ins(1,4,5)P ₃ -induced Ca ²⁺ release", Journal of Biochemistry(Tokyo), 1997, Vol. 122, No. 3, pages 498 to 505	1 - 5
X	REILLY, T. M. et al. "Effect of thrombin inhibitors on platelet functions: a comparative analysis of DuP 714 and hirudin", Blood Coagulation & Fibrinolysis, 1992, Vol. 3, No. 5, pages 513 to 517	1 - 5
X	CHIU, Anrew T. et al. "Inhibition of thrombin-platelet reactions by DuP 714", Biochemical and Biophysical Research Communications, 1991, Vol. 179, No. 3, pages 1500 to 1508	1 - 5
A	WO 01/27107 A2 (AHMAD, Saleem) 2001. 04. 19, 全文 & EP 1224183 A2	1 - 5
A	WO 00/59880 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 2000. 10. 12, 全文 & EP 1165505 A1	1 - 5
A	US 3397228 A (ARTHUR M. Brownstein) 1968. 08. 13	4

(第2欄の続き)

本願明細書における発明の開示の記載からしても、本願の請求の範囲に係る発明には、「新規化合物の発明とその用途発明」と「公知化合物の新規用途発明」という2つの発明概念が混在していると認められる。さらに、請求の範囲6における(1) - (94)に羅列される化合物は、いわゆる「マーカッシュ形式」で表されたものでもない、それぞれ別異の化合物であって、それぞれの間に一以上の同一または対応する「特別な技術的特徴」を含む技術的な関係があるとは認められない。

その結果、請求の範囲1 - 5に係る発明、請求の範囲6における(1) - (94)に羅列される化合物それぞれの発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。

よって、請求の範囲1 - 6は発明の単一性の要件を満たしていないことが明らかである。

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-5に係る発明は、請求の範囲1における一般式(I)で表される化合物が細胞内カルシウム濃度上昇を抑制することを見出したことに基づく、細胞内カルシウム濃度上昇抑制剤並びに血小板凝集、心臓または脳における虚血性疾患、免疫不全症、アレルギー疾患、気管支喘息、高血圧、脳血管れん縮、種々の腎疾患、肺炎またはアルツハイマー病の予防および/または治療剤という用途を提供したことに関するものである。

これに対し、請求の範囲6に係る発明は、上記一般式(I)で表される化合物ではなく、請求の範囲6における(1)-(94)に羅列される化合物自体を提供することに関するものである。

(特別ページに続く。)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1-5

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。